

Neue Synthesewege zu A-Ring-Unsubstituierten Aporphinen und Proaporphinen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophischen Fakultät II
der
Universität Zürich

von
Tiziana Vergnani
von Therwil BL

Begutachtet von Herrn Prof. Dr. A. S. Dreiding

Zürich 1981
Druck: awd, Zollikon



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507203_0055

Neue Synthesewege zu A-Ring-Unsubstituierten Aporphinen und Proaporphinen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde

vorgelegt der

Philosophischen Fakultät II

der

Universität Zürich

von

Tiziana Vergnani

von Therwil BL

Begutachtet von Herrn Prof. Dr. A. S. Dreiding

Zürich 1981

Druck: awd, Zollikon

Neue Synthesewege
zu A-Ring-Insulinen
Apomorphin und Proporphin

Ergebnisse der Untersuchung

an der Universität zu Köln

von

Dr. phil. habil. Dr. med. Dr. phil. Dr. med.



INHALTSVERZEICHNIS

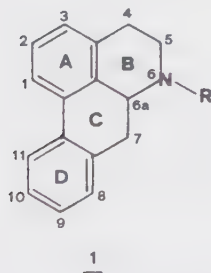
	Seite
A DER GRUNDGEDANKE	1
B DIE HINTERGRUENDE	2
1. Parkinsonsche Krankheit und Wirkungsweise dopaminerger Substanzen	2
2. Aporphine	4
2.1. Vorkommen und Einteilung	4
2.2. Synthesewege zu Aporphinen	5
3. Synthesen von 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin	6
3.1. Bischler-Napieralski Cyclisierung	7
3.2. Pictet-Spengler Kondensation	10
3.3. Reissert Alkylierung	11
3.4. Pomeranz-Fritsch Cyclisierung	13
3.5. Stevens-Umlagerung	14
3.6. Der Nitrotoluolweg	15
4. Cyclisierung von 1-Benzylisochinolin zu Aporphinen	16
4.1. Pschorr-Cyclisierung	16
4.1.1. Die Mechanismen der Pschorr-Cyclisierung	17
4.1.2. Pschorr-Cyclisierung in wässrig-sauren Lösungen	17
4.1.3. Pschorr-Cyclisierung mit Kupfer-Katalyse	19
4.1.4. Pschorr-Cyclisierung unter Basen-Katalyse	20
4.1.5. Die Pschorr-Cyclisierung in der Aporphin-Reihe	21
4.1.5.1. "Normale" Pschorr-Cyclisierung	22
4.1.5.2. "Umgekehrte" Pschorr-Cyclisierung	26
4.2. Photochemische Cyclisierung	29
4.3. Oxidative Cyclisierungen	31
4.3.1. Phenoloxidation	32
4.3.2. Oxidative Monophenolkupplung	34
4.3.3. Nicht-phenolische Kupplung	34
4.4. Elektrolytische Cyclisierung	35
C EIGENE ARBEITEN	37
1. Problemstellung	37
2. Abkürzungen	39

3. Versuch zur Herstellung von zwei 1-Benzyl-5-brom-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolininen über eine Reissert-Alkylierung	41
4. Herstellung von 5-Brom-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin <u>14</u>	44
5. Herstellung der Benzylbromide <u>16b-16d</u>	47
6. Quaternisierung von 5-Brom-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin <u>14</u> mit den Benzylbromiden <u>16a-16d</u>	50
7. Stevens Umlagerung der 2-Benzyl-5-brom-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinium-Salze <u>17a-17d</u>	53
8. Reduktion der 1-Benzyl-5-brom-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-Derivate <u>21a-21d</u>	56
9. Pschorr-Cyclisierung der 8-Amino-1-benzyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-Derivate <u>22a-22d</u>	58
9.1. Pschorr-Cyclisierung unter konventionellen Bedingungen	58
9.2. Isolierung und Charakterisierung der Pschorr-Cyclisierungsprodukte <u>23-26</u>	59
9.3. Quantitative Erfassung der Cyclisierungsprodukte und Reaktionsoptimierung	64
9.4. Diskussion der Ergebnisse der systematischen Untersuchung der Pschorr-Cyclisierung	67
D EXPERIMENTELLER TEIL	69
1. Allgemeines	69
2. 2-Benzoyl-5-brom-1-cyano-8-nitro-1,2-dihydroisochinolin (<u>5</u>)	71
3. 2-Benzoyl-1-benzyl-5-brom-1-cyano-8-nitro-1,2-dihydroisochinolin (<u>6</u>)	72
4. 2-Benzoyl-1-(2'-brom-4',5'-dimethoxybenzyl)-5-brom-1-cyano-8-nitro-1,2-dihydroisochinolin (<u>7</u>)	72
5. Versuch zur Herstellung von 1-Benzyl-5-brom-8-nitroisochinolin (<u>9</u>)	73
6. Versuch zur Herstellung von 1-(2'-Brom-4',5'-dimethoxybenzyl)-5-brom-8-nitroisochinolin (<u>10</u>)	74
7. 5-Brom-2-methyl-8-nitro-1,2-dihydroisochinolin (<u>12</u>)	74
8. 5-Brom-2-methyl-8-nitro-1,4-dihydroisochinoliniumchlorid (<u>13</u>)	75
9. NaCNBH ₃ -Reduktion von 5-Brom-2-methyl-8-nitroisochinolinium-p-toluolsulfonat (<u>11a</u>), -iodid (<u>11b</u>) und 5-Brom-2-methyl-8-nitro-1,2-dihydroisochinolin (<u>12</u>)	75
a) Charakterisierung der Produkte <u>14</u> und <u>15</u>	75
b) Einfluss der Reaktionsbedingungen	77

10. Herstellung der Benzylbromide <u>16b-16d</u>	78
11. Herstellung der 2-Benzyl-5-brom-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinoliniumbromide <u>17a-17d</u>	79
12. 2-Benzyl-5-brom-8-nitro-isochinoliniumbromid (<u>18</u>)	81
13. 2-Benzyl-5-brom-8-nitro-1,2-dihydroisochinolin (<u>19</u>)	81
14. Versuche zur Quaternisierung von 5-Brom-2-methyl-8-nitro-1,2-dihydroisochinolin (<u>12</u>)	82
15. Versuche zur Quaternisierung von 2-Benzyl-5-brom-8-nitro-1,2-dihydroisochinolin (<u>19</u>)	82
16. Herstellung der 1-Benzyl-5-brom-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-Derivate <u>21a-21d</u> (Stevens-Umlagerung)	82
17. Herstellung der 8-Amino-1-benzyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-Derivate <u>22a-22d</u>	85
18. Pschorr-Cyclisierungen	87
a) Isolierung und Charakterisierung der Produkte	87
b) Quantitativ - gaschromatographische Untersuchung der Cyclisierungs-Methoden A-D	93
E ZUSAMMENFASSUNG	97
F LITERATUR	100

A. DER GRUNDGEDANKE

In den letzten Jahren haben die Alkaloide der Aporphin-Reihe (Aporphin=1) in der "medizinischen" Chemie grosses Interesse gefunden; sie sind in einem weiten Bereich physiologisch wirksam. Unter anderem finden sie Verwendung bei der Behandlung von neuropathologischen Krankheiten (Parkinsonismus) und in der Krebstherapie [1]. Es gibt gewisse Vorstellungen über Struktur-Aktivitätsbeziehungen, welche erklären, warum bestimmte Aporphin-Alkaloide auf Dopaminrezeptoren wirken. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, einen neuen, bezüglich der Substituenten im Ring D variationsfähigen, synthetischen Zugang zu solchen Aporphin-Alkaloiden (1 mit Substituenten) zu finden.



B. DIE HINTERGRUNDE

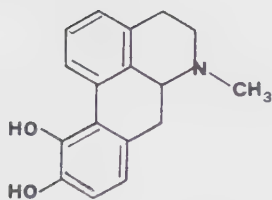
1. Parkinsonsche Krankheit und Wirkungsweise dopaminerger Substanzen

Die Parkinsonsche Krankheit umfasst ein komplexes Symptombild. Aeusserlich sichtbare Merkmale sind unter anderem Tremor, Rigor, Störung der Bewegungsautomatik und Erschwerung der Beschlussfähigkeit [2]. Sie ist auf eine Störung des Gleichgewichts zwischen den Nervimpuls-Ueberträgerstoffen Acetylcholin und Dopamin zurückzuführen, und zwar ist der Dopamingehalt auf etwa die Hälfte verringert [3,4].

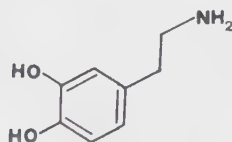
Die Neurotransmitter werden durch einen Nervenimpuls im Axon (Zelle und Zellkern) aus den synaptischen Bläschen (Speicherort der Transmittersubstanz) freigesetzt und gelangen durch den synaptischen Spalt zu einer andern Nervenzelle [5]. Die dopaminergen Neuronen entspringen in der Substantia nigra und ziehen zum Corpus striatum (Nucleus caudatus, Putamen). Sie wirken hemmend auf die Neuronen im Striatum [3] und stehen indirekt unter dem anregenden Einfluss der cholinergen Neuronen (Transmitter: Acetylcholin). Durch eine Erhöhung der Dopaminkonzentration wird das Gleichgewicht zwischen den cholinergen und dopaminergen Einflüssen wieder hergestellt. Somit besitzen therapeutische Substanzen gegen Morbus Parkinson entweder cholinolytische Eigenschaften oder sie gelangen über Dopamin zur Wirkung. Weil Dopamin für die Blut-Hirnschranke praktisch undurchlässig ist, wird L-DOPA verabreicht, welches sich in den entsprechenden Neuronen zu Dopamin umwandelt [6].

Eine weitere dopaminerge Verbindung ist das Apomorphin (2). Wegen seiner ebenfalls ausgeprägten emetischen Wirkung [2] wird es nur beschränkt zur Behandlung der Parkinsonschen Krankheit angewendet. Verschiedene Untersuchungen über Struktur-Aktivitätsbeziehung von dopaminergen Substanzen deuten darauf hin, dass

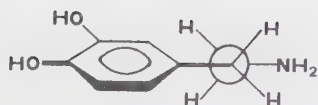
diese physiologische Aktivität auf eine Dopaminteilstruktur (3) zurückzuführen ist. Die Gerüstatome dieser Teilstruktur müssen planar vorliegen und die Seitenkette in antiperiplanarer Konformation [7] wie in 3a gezeichnet. Apomorphin (2), das diese Teilstruktur enthält, gehört zur Klasse der Aporphin-Alkaloide, deren Chemie im folgenden Kapitel behandelt wird.



2



3

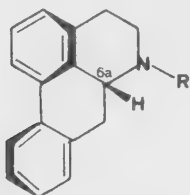


3a

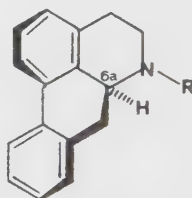
2. Aporphine

2.1. Vorkommen und Einteilung

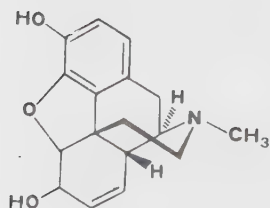
Die Aporphine (Derivate von 1), eine bedeutsame Gruppe der Isochinolin-Alkaloide, sind in zahlreichen Pflanzenfamilien vertreten [8]. Alle natürlichen Aporphine tragen Sauerstofffunktionen an C(1) und C(2). Am häufigsten vertreten sind Aporphine mit vier sauerstoffhaltigen Funktionen an C(1), C(2) und C(9), C(10) oder C(11). Vom Aporphin-Ringsystem sind zwei Enantiomere möglich, nämlich 4 und 5. Je nach der absoluten Konfiguration an C(6a) verdrillt sich die nicht-planare Biphenyl-Teilstruktur in



4



5



6

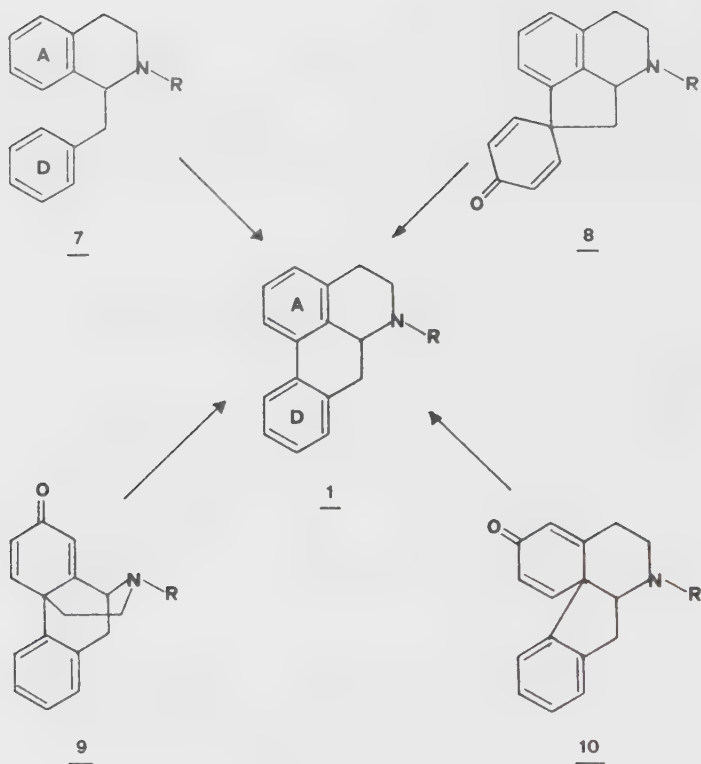
die eine oder andere Richtung und wird so zu einem Chiralitätselement. Insbesondere wird dadurch aus dem Chromophor (konjugiertes π -System) ein Rotophor (verdrillt-konjugiertes π -System). 10,11-Dihydroxy-aporphin (2) heisst Apomorphin, es ist kein Naturprodukt, sondern entsteht bei der Einwirkung von Mineralsäuren, Zinkchlorid oder Oxalsäure [9] auf Morphin (6).

2.2. Synthesewege zu Aporphinen

Für die Synthese von Aporphinen (Derivate von 1) werden zwei prinzipiell verschiedene Wege verwendet:

- 1) Umwandlung von geeignet-substituierten 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin 7. Dabei erfolgt die Verknüpfung zwischen den Ringen A und D durch Pschorr-Cyclisierung, Photocyclisierung oder oxidative Cyclisierung (Phenolkupplung).
- 2) Säurekatalysierte Umlagerungen von verschiedenen tetracyclischen Dienonen, so z.B. von Proaporphinen 8, Morphinandienonen 9 oder Neo-Proaporphinen 10.

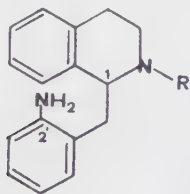
Nur der erste Weg ist im Zusammenhang mit dieser Arbeit von Interesse. In den folgenden Abschnitten dieses Kapitels 8 werden bisherige Arbeiten dazu kurz zusammengefasst, zuerst die verschiedenen Synthesen der 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline 7 und danach die verschiedenen Cyclisierungen.



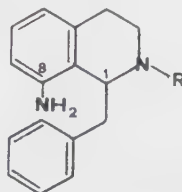
3. Synthesen von 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinen

Die gebräuchlichen Reaktionstypen zur Synthese von 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinen sind die Bischler-Napieralski Cyclisierung, die Pictet-Spengler Kondensation, die Reissert Alkylierung, die Pomeranz-Fritsch Cyclisierung, die Stevens Umlagerung und der "Nitrotoluolweg". Die folgenden Beispiele (ausgenommen die Pictet-Spengler Kondensation) involvieren spezifisch Amino-substituierte 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline,

weil sich diese für eine nachfolgende Pschorr-Cyclisierung eignen. Es gibt davon zwei Typen, die für eine Pschorr-Cyclisierung brauchbar sind, nämlich 2'-Amino-1-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline 11 und 8-Amino-1-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline 12. Bei 11 sprechen wir hier von einem "normalen", bei 12 von einem "umgekehrten" Pschorr-Vorläufer.



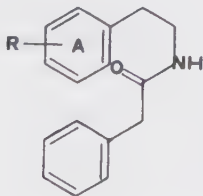
11



12

3.1. Bischler-Napieralski Cyclisierung

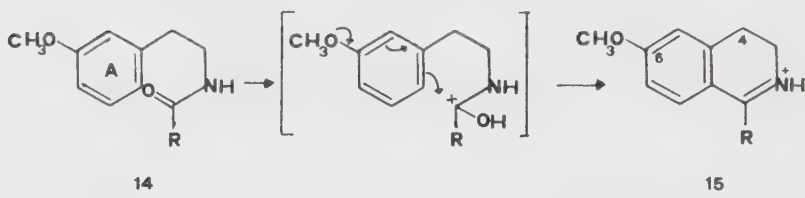
Die Verwendung der Bischler-Napieralski Cyclisierung zur Synthese von 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinen ist von den Substi-



13

tuenten abhängig, die sich im aromatischen Ring (Ring A) des β -Phenethylamino-Teils des Amids 13 befinden. Ausbeute und Bildung von Nebenprodukten werden dadurch beeinflusst.

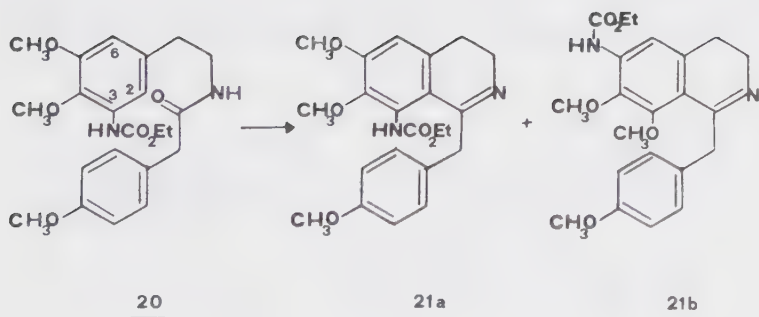
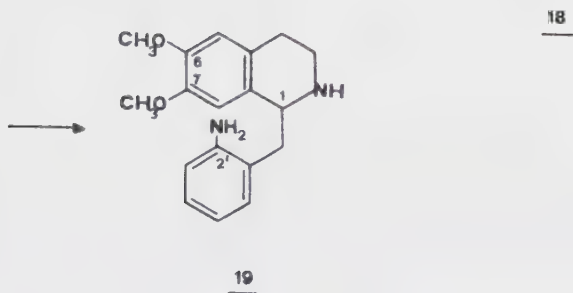
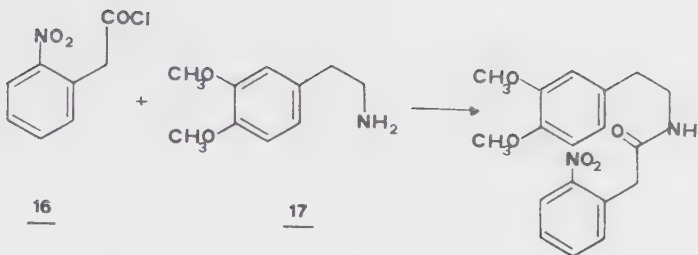
Weil es sich beim Ringschluss um einen elektrophilen Angriff eines Carboniumions am Benzolring handelt, ist es vorteilhaft, wenn die Elektronendichte an dessen Cyclisierungsstelle erhöht ist.



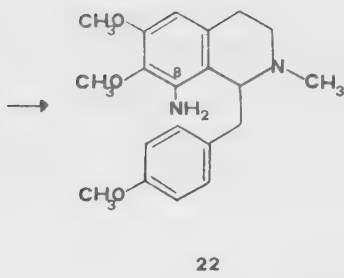
So führt die Reaktion in Gegenwart einer m-Methoxygruppe im β -Phenethylamid 14 selektiv zum 6-Methoxy-3,4-dihydroisochinolin (15), wenn die para-Stellung zur Methoxygruppe frei ist, andernfalls entsteht das 8-Methoxy-3,4-dihydroisochinolin [10]. Wird Ring A durch eine m-Aethoxycarbonylaminogruppe aktiviert, so bildet sich das o- und p-Cyclisierungsprodukt [11]. Mit desaktivierenden Substituenten, z.B. einer Nitrogruppe, findet eine Cyclisierung nur in schlechter Ausbeute statt [12].

Für die Bildung eines "normalen" Pschorr-Vorläufers wurde o-Nitrophenylessigsäurechlorid (16) mit dem Phenethylamin 17 zum Amid 18 kondensiert, welches nach Ringschluss mit PCl_5 in Benzol und Reduktion das 2'-Amino-1-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin 19 ergab [13].

Zur Herstellung des "umgekehrten" Pschorr-Vorläufers, des 8-Amino-1-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolins 22, wurde auch die Bischler-Napieralski Cyclisierung verwendet [14]. Behandlung des β -Phen-



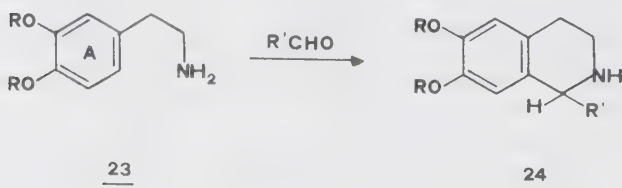
ethylamids **20**, das eine 3-Acylaminogruppe trägt, mit POCl_3 in Benzol, führte zur Cyclisierung an der 2- und an der 6-Stellung



(o- und p- in bezug auf die Acylaminogruppe), d.h. zu einem Gemisch von 21a und 21b, das sofort reduziert und nach der Eschweiler-Clark-Methylierung chromatographisch im Verhältnis 4:1 getrennt wurde. Anschliessende Amid-Hydrolyse ergab das gewünschte 8-Amino-1-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin 22 [14a].

3.2. Pictet-Spengler Kondensation

Die Pictet-Spengler Kondensation beinhaltet in ihrer einfachsten Form die Bildung von 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinen 24 durch Kondensation eines β -Phenethylamins 23 mit einem Aldehyd und stellt somit einen Spezialfall der Mannich-Reaktion dar [15].

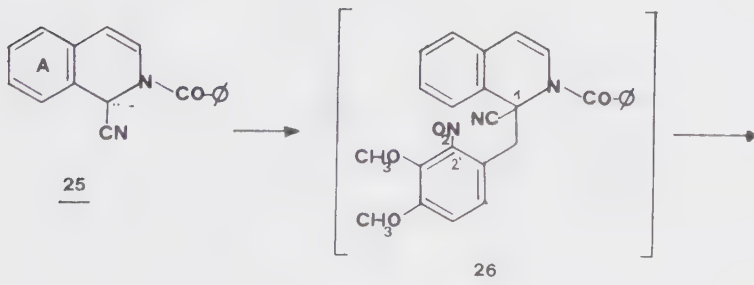


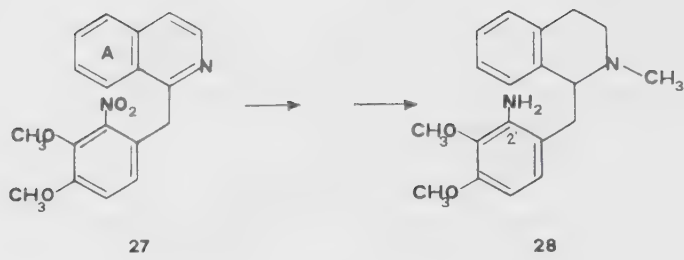
Sie wird auch zur Herstellung von 1-Benzyltetrahydroisochinolinen verwendet. Wie die Bischler-Napieralski Cyclisierung erfordert

sie aktivierende Gruppen im aromatischen Ring des β -Phenethylamins (Ring A). Ist z.B. im Ring A eine m-Methoxygruppe vorhanden, entsteht in bezug auf die Methoxygruppe ausschliesslich das para-Cyclisierungsprodukt [16]. Sind sowohl m- wie p-Position durch Alkoxygruppen besetzt, so bildet sich ein Gemisch der beiden möglichen Cyclisierungsprodukte meta bzw. para zu den Alkoxygruppen [17]. Selbst ohne aktivierende Substituenten im Ring A kann die Cyclisierung durchgeführt werden. Die Behandlung von Phenethylamin mit konz. HCl und Formaldehyd ergibt 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin, allerdings in schlechter Ausbeute [18].

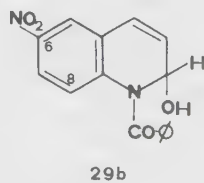
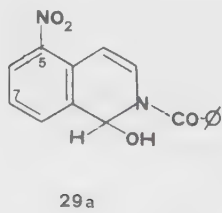
3.3. Reissert Alkylierung

Eine andere Methode zur Herstellung von 1-(2'-Aminobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin 11 verläuft über Reissert-Verbindungen. Sie wurde in diesem Zusammenhang von Neumeyer et al. [19] unter anderem bei der Totalsynthese von Apomorphin (2) verwendet. Das Reissert-Anion 25, nach einem Verfahren von Popp und Wefer [20] mit NaH und DMF hergestellt, wurde alkyliert und ohne Isolierung des Zwischenproduktes 26 durch Hydrolyse in das 1-Benzylisochinolin 27 überführt. N-Methylierung, Reduktion der Doppelbindung im Isochinoliniumsalz und anschliessende Reduktion der Nitrogruppe ergab das 1-(2'-Aminobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin 28, ein "normaler" Pschorr-Vorläufer.





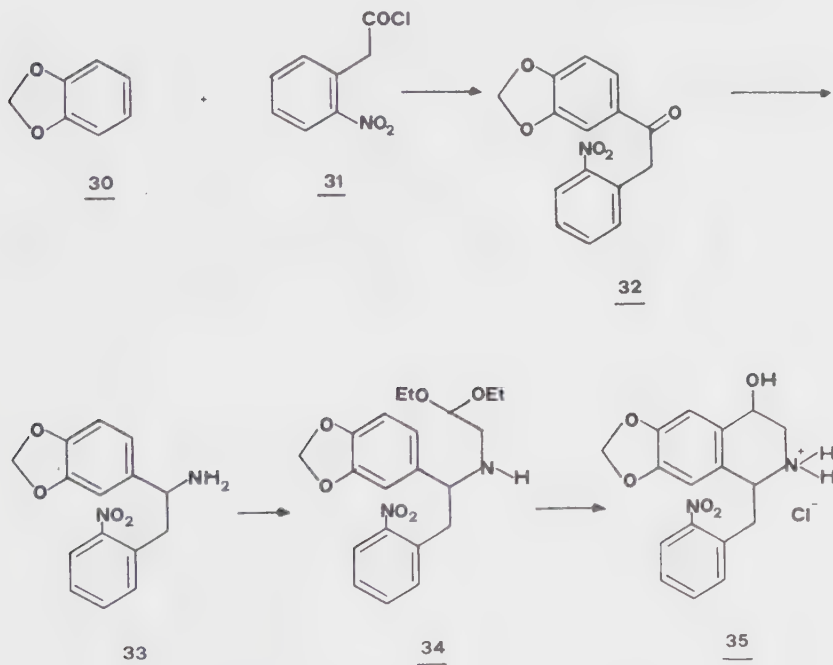
Die Verwendung von Reissert-Verbindungen (z.B. 25) zur Herstellung von 1-Benzylisochinolininen verläuft mit und ohne Substituenten am aromatischen Ring (Ring A) im Isochinolin-Teil erfolgreich. Meist wurde das Isochinolin zunächst mit Benzoylchlorid und KCN im Zweiphasensystem Wasser/ CH_2Cl_2 umgesetzt, die dabei gebildete Reissert-Verbindung mit einem Benzylhalogenid alkyliert und anschliessend hydrolysiert. Nach diesem Verfahren liessen sich verschiedene in Stellung 5-, 6-, 7- oder 8-methoxysubstituierte 1-Benzylisochinolone herstellen [21]. Die Anwesenheit einer Nitrogruppe an C(5) im Isochinolin oder an C(6) im Chinolin erforderte die Zugabe eines Phasentransferkatalysators, um zur Reissert-Verbindung zu gelangen, ansonst die N-Acyl-Pseudobase 29a bzw. 29b gebildet wurde [22,23]. Befand sich die Nitrogruppe an C(5) oder C(7) im Isochinolin oder an C(8) im Chinolin, bil-



dete sich ohne Phasentransferkatalysator weder Reissert-Verbindung noch Pseudobase [23]. Eine eingehende Studie zeigt, dass Nitrogruppen in 5-, 6-, 7- oder 8-Stellung die Ausbildung der Reissert-Verbindung von Chinolin verhindern [24]. Ein "umgekehrter" Pschorr-Vorläufer dürfte auf diese Art kaum synthetisierbar sein.

3.4. Pomeranz-Fritsch Cyclisierung

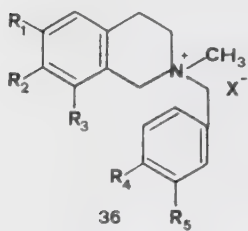
Diese Methode zur Synthese von im Ring A oxygenierten 1-Benzylisoquinolinen soll hier anhand der Herstellung des Ausgangsmaterials



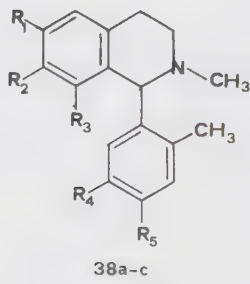
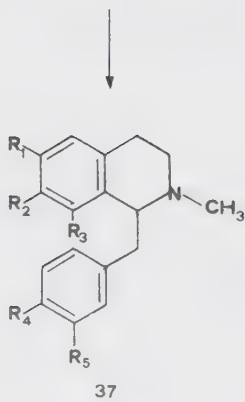
35 für einen "normalen" Pschorr-Vorläufer illustriert werden [25]. Die Friedel-Crafts Acylierung von Methylendioxybenzol (30) mit dem Säurechlorid 31 ergab das Keton 32, welches über sein Oxim-acetal mittels Diboran in das primäre Amin 33 überführt wurde. Behandlung von 33 mit Glyoxaldiäthylacetal, Reduktion des Imins mit NaBH_4 zum Acetal 34 und Cyclisierung des letzteren mit verdünnter HCl -Lösung lieferte das Amin-Hydrochlorid 35 [26].

3.5. Stevens Umlagerung

Ueber die Anwendung der in dieser Arbeit besonders studierten Stevens Umlagerung zur Herstellung von 1-Benzyl-1,2,3,4-tetra-



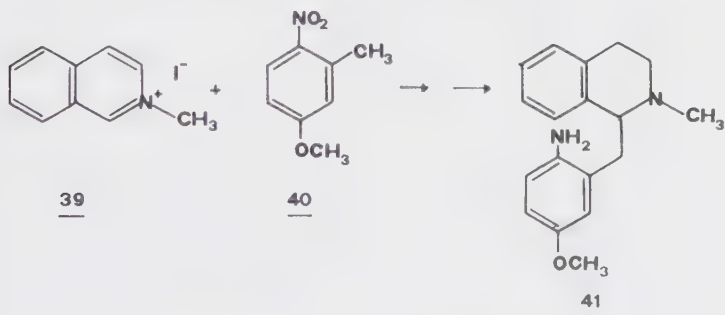
<u>a</u>	$R_1 = R_4 = R_5 = \text{H}$	$R_2 = R_3 = \text{OCH}_3$	85%
<u>b</u>	$R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$	$R_4 = R_5 = \text{OCH}_3$	20%
<u>c</u>	$R_1 = R_3 = R_5 = \text{H}$	$R_2 = R_4 = \text{OCH}_3$	56%
<u>d</u>	$R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = \text{OCH}_3$	$R_3 = \text{H}$	17%
<u>e</u>	$R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = \text{OCH}_3$	$R_5 = \text{H}$	62%
<u>f</u>	$R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$	$R_3 = R_4 = \text{OCH}_3$	59%



hydroisochinolininen ist bisher noch wenig bekannt gewesen. Es gibt lediglich eine Untersuchung, in der verschiedene Methoxy-substituierte 2-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoliniumsalze 36 mit Phenyllithium in Aether umgesetzt wurden. In 17 - 85% Ausbeute entstanden dabei die entsprechenden 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline 37 [27]. In einigen Fällen wurden Nebenprodukte beobachtet, unter anderm auch das Sommelet-Hauser Umlagerungsprodukt 38. Mit dieser Methode wurden noch keine Pschorr-Vorläufer synthetisiert.

3.6. Der Nitrotoluolweg

Mit einer Kondensation des o-Nitrotoluols 40 mit dem quaternären Isochinoliniumsalz 39 beginnt eine weitere Methode zur Herstellung des "normalen" Pschorr-Vorläufers 41 [28].

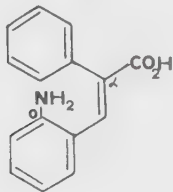


4. Cyclisierung von 1-Benzylisochinolininen zu Aporphinen

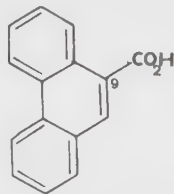
In diesem Kapitel werden die wichtigsten Methoden für die Cyclisierung von 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolininen und von 1-Benzylisochinolininen kurz zusammengefasst. Es handelt sich um die Pschorr-Cyclisierung, die oxidative Kupplung, die photochemische und die kathodische Cyclisierung. Der in dieser Arbeit besonders studierten Pschorr-Cyclisierung wird hier spezielle Aufmerksamkeit geschenkt.

4.1. Pschorr-Cyclisierung

Ende des 19. Jahrhunderts berichteten zwei Arbeitsgruppen über die Cyclisierung von 2-Benzyl- und 2-Benzoyl-benzoldiazoniumsalzen zu Fluoren bzw. Fluorenon [29]. Die von Pschorr etwas später durchgeführte intramolekulare Arylierung des Diazoniumsalzes von trans-o-Amino- α -phenylzimtsäure (42) ergab Phenanthren-9-carbonsäure (43) [30]. Seither wird diese Methode generell die Pschorr-Cyclisierung genannt.



42



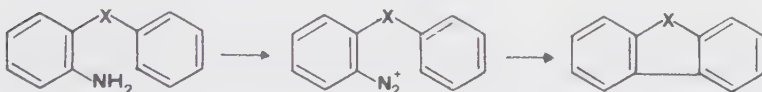
43

Zweck dieser Synthese war zunächst die Herstellung von Phenanthren-Derivaten, vor allem von Naturprodukten wie z.B. Morphin-Systemen. Für die Synthese von Aporphinen (1), die das Dihydro-

phenanthren-Gerüst enthalten, erweist sich die Pschorr-Cyclisierung heute noch als vorteilhaftes Verfahren.

4.1.1. Die Mechanismen der Pschorr-Cyclisierung

Ueber die Pschorr-Cyclisierung, eine intramolekulare Arylierung von aromatischen Diazoniumsalzen gibt es einige Uebersichtsartikel [31]. Es wurden mehrere Mechanismen postuliert, je nach den verwendeten Reaktionsbedingungen.



Die meisten mechanistischen Untersuchungen wurden an Systemen ausgeführt, die zu Fluorenol, Benzofluorenol oder Phenanthren-9-carbonsäure bzw. ihren Derivaten führten. Eine Interpretation der mechanistischen Studien ist schwierig, da die Reaktion über verschiedene Zwischenstufen abläuft. Vorschläge für Mechanismen beruhen lediglich auf den Ausbeuten der Cyclisierungs- und Nebenprodukte sowie auf Substituenteneffekten. Es besteht aber eine Analogie zwischen den intra- und den entsprechenden inter-molekularen Reaktionen.

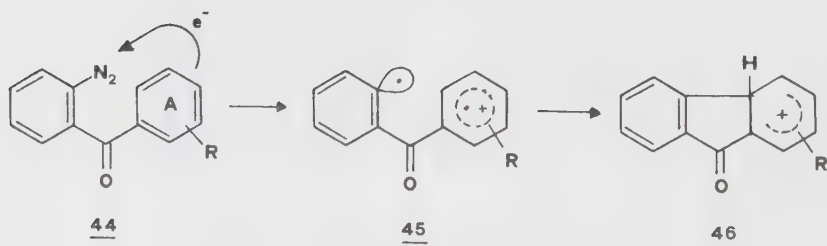
4.1.2. Pschorr-Cyclisierung in wässrig-sauren Lösungen

In wässrig-saurer Lösung ergab die Behandlung verschiedener geeigneter Diazoniumsalze neben dem Pschorr-Cyclisierungsprodukt auch noch das Hydrolyseprodukt, ein Phenol [32]. In einigen Fällen trat auch Desaminierung und Demethylierung auf [33]. Auf Grund der Verhältnisse von Cyclisierungs- zu Substitutions-

Produkt, das sich in Anwesenheit einer Nitrogruppe zugunsten des letzteren verschob, wurde angenommen, dass die Reaktion über ein Arylkation verläuft. Dabei konkurrieren die beiden Nukleophile, das Wasser und der zweite im Substrat vorhandene aromatische Ring, in einer inter- bzw. intramolekularen Substitutionsreaktion um das gebildete Arylkation. Desaminierungs- und Demethylierungsprodukte wurden ebenfalls über das Arylkation erklärt.



Elektronenspinresonanzspektren weisen aber auf die Gegenwart von ungepaarten Elektronen in einem Zwischenprodukt hin [34]. Es wird somit auch ein Mechanismus postuliert, der als charge-transfer- oder interner Redox-Mechanismus bekannt ist [35]. Er beruht auf dem Redoxverhalten, beobachtet mit diazotierten aromatischen Aminen [36], wo die Arylierung im Lösungsmittelkäfig verläuft.



Unter der Voraussetzung, dass keine reduzierenden Reagenzien vorhanden sind, kann nur der nukleophile aromatische Ring A in 44 ein Elektron zur Verfügung stellen. Gleichzeitig mit dieser Re-

duktion wird Stickstoff abgespalten. Es erfolgt Ringschluss des Diradikalkations 45 zur Spezies 46, welche nach Deprotonierung das Cyclisierungsprodukt liefert. Die Substitutionsprodukte lassen sich auf dieselbe Weise durch einen konkurrierenden externen charge-transfer-Mechanismus zwischen dem Diazoniumkation und dem Anion erklären.

4.1.3. Pschorr-Cyclisierung mit Kupfer-Katalyse

In dieser Methode wird die wässrig-saure Lösung des Diazoniumsalzes erhitzt unter Zugabe eines Katalysators, meistens Kupfer-Pulver (Cu^0). Ausser der Cyclisierung wird dabei Phenolbildung, Desaminierung, Dimerisierung und Substitution beobachtet [32b, 37]. In einer Nitroverbindung fand man auch die Abspaltung der Nitrogruppe. Wird anstelle von Cu^0 Cu_2O eingesetzt, so bildet sich deutlich weniger Phenol [37]. Wird das Diazoniumsalz in Aceton suspendiert und nach Zugabe von Cu^0 erhitzt, so resultiert mehr Cyclisierung, aber auch mehr Desaminierung, Dimerisierung und Abspaltung einer Nitrogruppe [32b, 38].

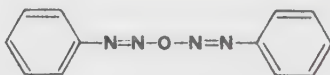
Das Auftreten der Vielfalt von Produkten zeigt, dass die durch Kupfer und Kupfersalze katalysierten Reaktionen mindestens teilweise radikalisch verlaufen. Schon lange war bekannt, dass bei analog katalysierten Reaktionen an aromatischen Diazoniumsalzen, die zur Bildung von neuen Arylbindungen oder zu Arylhalogeniden führen, Radikale auftreten [39]. Erwähnt seien dazu die Biphenyl-Synthese aus einem aromatischen Diazoniumsalz in Gegenwart von Benzol und Aluminiumchlorid [40] oder die Sandmeyer-Reaktion [41] zur Herstellung von Arylhalogeniden. Nach einem Vorschlag von Waters entstehen Stickstoff und Arylradikal durch die Uebertragung eines Elektrons von der Metalloberfläche auf das Diazoniumion [42]. Gleichzeitig oder danach findet eine Elektronenübergabe vom Substrat auf das Metall statt. Dass Kupfer und Kupfersalze als Katalysatoren besonders geeignet sind, wird ihrem tiefen Oxydationspotential zugeschrieben ($\text{Cu} \longrightarrow \text{Cu}^+ : e = -0.13\text{V}$, $\text{Cu}^+ \longrightarrow \text{Cu}^{2+} : e = 0.2\text{V}$).

Ein ziemlich sicherer Beweis für das Auftreten von freien Radikalen ist die in zwei Fällen gefundene Abspaltung einer Nitrogruppe. Es ist bekannt, dass Nitrogruppen bei elektrolytischen Oxydationen eliminiert werden [43].

4.1.4. Pschorr-Cyclisierung unter Basen-Katalyse

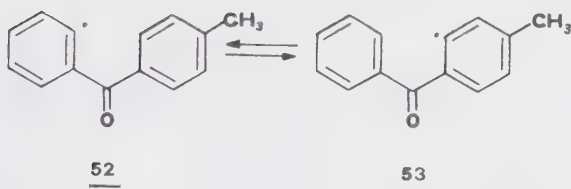
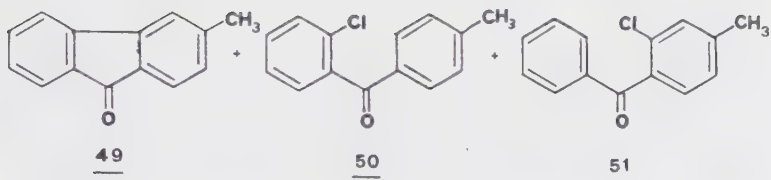
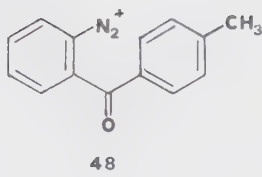
Die basenkatalysierte Pschorr-Cyclisierung gibt inkonstante und meist schlechte Ausbeuten; pH-Variationen haben keinen Einfluss auf die Ergebnisse [32a]. Nebenprodukte waren nicht identifizierbar und wurden deshalb einfach "Azo-Teer" genannt [31d].

Mechanistische Interpretationen stützen sich auf zwei Beobachtungen: Bei der intermolekularen Arylierung eines aromatischen Diazoniumsalzes in Benzol und Gegenwart von Alkali (Gomberg-Reaktion), von Rückhardt und Merz [44] eingehend studiert, sollen Arylradikale auftreten, die sich aus dem bei pH-12 entstehenden Diazoanhydrid 47 bilden.



47

Auf elegante Weise wurde das Auftreten freier Radikale durch Arbeiten von deTar und Relyea [32a] bewiesen. Die basenkatalysierte Behandlung des Diazoniumtetrafluoroborates 48 in CCl_4 und Alkali ergab das Fluorenol 49 und die zwei isomeren o-Chlorbenzophenone 50 und 51.



Die chlorierten Produkte entstehen durch intramolekulare Wasserstoffwanderung in den Radikalen 52 und 53.

4.1.5. Die Pschorr-Cyclisierung in der Aporphin-Reihe

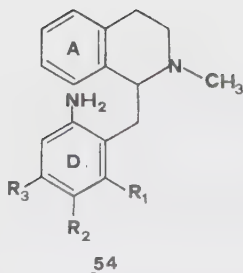
Bei den bisherigen Arbeiten über die Pschorr-Cyclisierung in der Aporphin-Reihe wurden zwar die Einflüsse von Substituenten und des Katalysators untersucht, jedoch galt das Interesse mehr dem alkaloidartigen Produkt und seiner physiologischen Aktivität als

der Reaktion und dem Mechanismus. Das angestrebte Resultat war eine hohe Ausbeute an Aporphin. Aus den wenigen nicht immer vergleichbaren Resultaten lassen sich nur schwer verlässliche Folgerungen ziehen. Wie schon erwähnt, kann die Pschorr-Cyclisierung von 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolininen zu Aporphinen auf zwei Wegen erfolgen: Bei der "normalen" Cyclisierung befindet sich die zu diazotisierende Animogruppe an C(2') des Benzylteils (wie in 11), bei der "umgekehrten" jedoch an C(8) des Isochinolin-teils (wie in 12).

Weil die meisten Pschorr-Cyclisierungen in wässrig-saurer Lösung durchgeführt wurden und nur die Wahl des Katalysators variierte, erwähnen wir bei der nachfolgenden Beschreibung ausser dem Katalysator die Reaktionsbedingungen nur dann, wenn sie von diesem Standard abweichen.

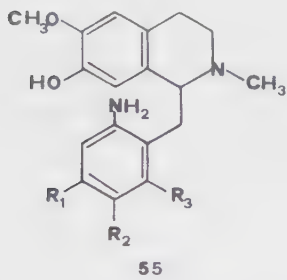
4.1.5.1. "Normale" Pschorr-Cyclisierung

Substituenteneffekt. - Die Cyclisierungsausbeuten werden durch Substituenten im aromatischen Benzylteil (D-Ring) unterschiedlich



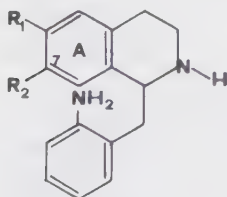
R ₁	R ₂	R ₃	Pschorr-Ausbeute
CH ₃	H	H	46%
H	H	CH ₃	50%
H	OCH ₃	H	22%
H	H	OCH ₃	20%
H	OEt	H	37%
Cl	H	H	52%
H	Cl	H	45%
H	H	Cl	56%
H	H	F	58%
H	H	CF ₃	60%
H	H	H	50%

beeinflusst, je nachdem, ob der A-Ring im Isochinolinteil substituiert ist oder nicht. In der im A-Ring unsubstituierten Verbindung 54 wurden die besten Cyclisierungsausbeuten mit elektronenziehenden Substituenten am Ring D erzielt, dagegen zeigen die Verbindungen 55 bezüglich Position und Art der Substituenten praktisch keinen Unterschied in den Cyclisierungsausbeuten [28b, 45]. Als Katalysator wurde Zn^0 verwendet.



R_1	R_2	R_3	Pschorr-Ausbeute
H	H	OCH_3	45%
OCH_3	H	H	46%
OCH_3	OCH_3	H	43%
H	Cl	H	50%
OCH_3	Br	H	43%

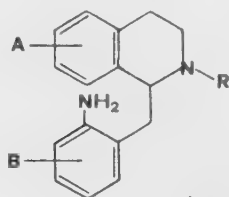
Substituenten im aromatischen Ring des Isochinolinteils (Ring A) bewirken einen deutlichen Unterschied in den Cyclisierungsaus-



R_1	R_2	Pschorr-Ausbeute
OH	OCH_3	6,6%
CH_3O	CH_3O	3,3%
CH_3O	OH	44 %

beuten, insbesondere werden mit einer Hydroxylgruppe an C(7) bessere Ausbeuten erzielt [45,46]. In den zwei ersten Fällen wurde Zn^0 verwendet, im dritten Fall Cu^0 .

Interessant ist, dass auch der Substituent am Stickstoffatom einen Einfluss ausübt, mit zunehmender Grösse von R wird die Ausbeute höher [47,19c]. Teilweise wurde Cu_2O verwendet.



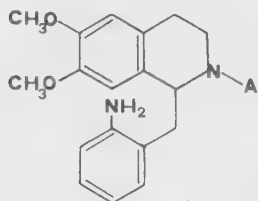
57

A = {6-OCH₃, 7-OCH₃}

B = {3'-OCH₃, 4'-OCH₃}

R	Pschorr-Ausbeute
CH ₃	19-28%
n-C ₃ H ₇	36 %
CH ₂ C ₆ H ₅	20-40%

Katalysatoreffekt. - Der verbessernde Einfluss des Katalysators bei der Cyclisierung der Amine **58** (A=CH₃, H) ergibt die Reihenfolge $Cu^0 > CuI > CuCl$. Die als Nebenreaktion beschriebene Phenolbildung wurde nur mit CuI und $CuCl$ beobachtet, nicht aber mit Cu^0 als Katalysator [48]. Die Cyclisierung wurde in Gegenwart von Aceton durchgeführt.

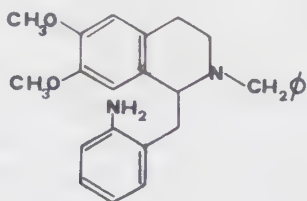


58

A = {H, CH₃, CH₂φ, CH(φ)₂}

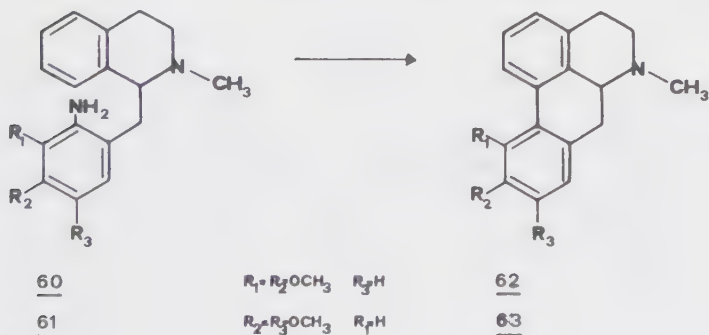
Katalysator	Pschorr-Ausbeute
Cu^0	15-28%
CuI	7-30%
$CuCl$	3-20%

Lösungsmittelleffekte wurden nicht studiert, ausser dass bei Zugabe von Aceton zur diazotisierten Reaktionslösung von 59 die Cyclisierung besser verläuft [46,47a,49].



59

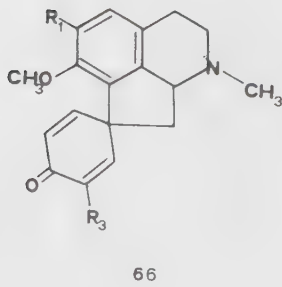
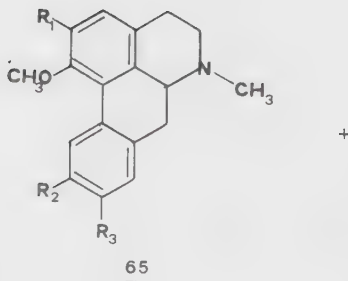
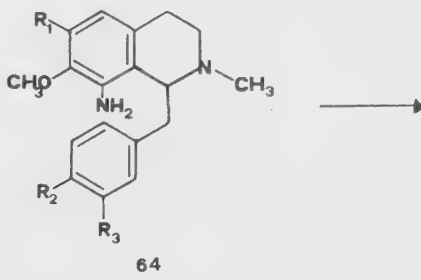
Von speziellem Interesse sind die Apomorphin-Synthesen mit Hilfe der Pschorr-Cyclisierung, von der bisher nur die "normale" verwendet wurde. Die erste Synthese stammt von Spaeth und Hromatka [50], dann folgten analoge von Hey und Palluel [51], Sugawara und Tachikawa [52], Weisbach et al. [28b] und Neumeyer et al. [53]. Nach Neumeyer führt die Behandlung des diazotisierten Amins



60 mit Cu^0 oder mit Cu_2O unabhängig vom Katalysator in 41-42% zum 10,11-Apomorphin-dimethyläther (62) welches sich mit HBr demethylieren liess. Das isomere Amin 61 cyclisierte mit Cu^0 jedoch wesentlich schlechter (22%) zum 9,10 Dimethoxyaporphin (63) [19c]. Wurde jedoch CuCl verwendet und Aceton zugefügt, konnte 63 in 39% isoliert werden.

4.1.5.2. "Umgekehrte" Pschorr-Cyclisierung

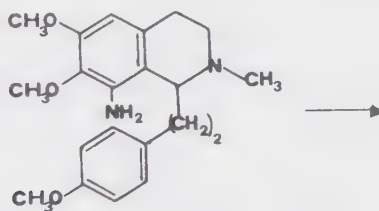
Da diese Reaktion in der vorliegenden Arbeit besondere Verwendung findet, soll sie an dieser Stelle etwas eingehender besprochen werden. Es sind nur 5 Arbeiten darüber veröffentlicht worden [14,



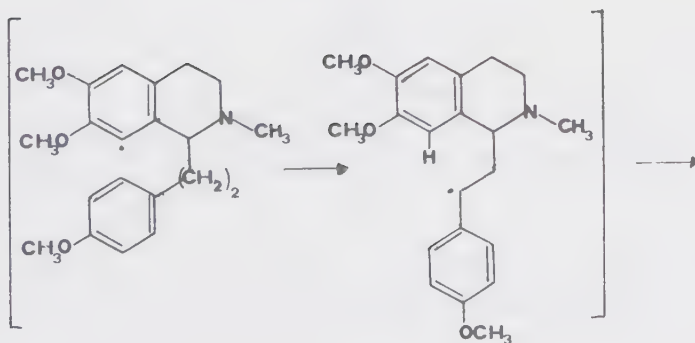
54-56], die sehr ähnliche Systeme beinhalten. In den ersten drei Arbeiten [14,54] wurden die Amine 64 diazotisiert und in Gegenwart von wässriger NaOH oder NaOAc-Lösung cyclisiert. Es bildeten sich die Aporphine 65 (5-10%) und die diastereomeren Proaporphine 66 (14-20%).

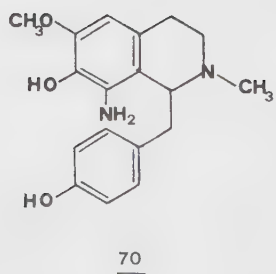
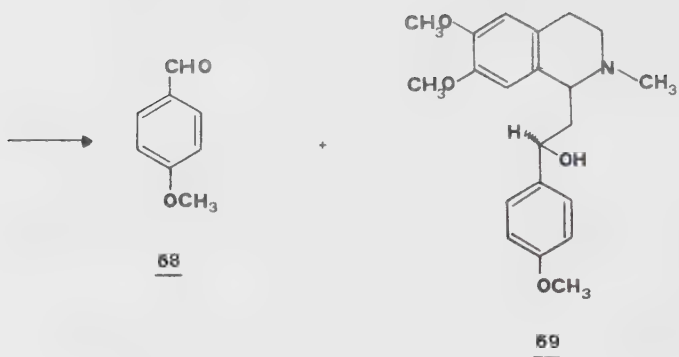
In einer weiteren Arbeit [55] wurde das aus 64 erhaltene Diazoniumsalz ($R_1=OCH_3$, $R_2=OCH_3$, $R_3=H$) mit phosphoriger Säure cyclisiert. Da nebst Desaminierungsprodukt das entsprechende Aporphin 65 und Proaporphin 66 entstand, wurde ein Mechanismus über Radikale postuliert.

In der fünften Arbeit [56] wurde versucht, aus dem 8-Amino-1-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin 67 das entsprechende Homoaporphin und Homoproaporphin zu synthetisieren. Es bildeten sich jedoch Anisaldehyd 68 und das Diastereomeregemisch von 69, die auf radikalische Zwischenstufen zurückgeführt wurden.



67

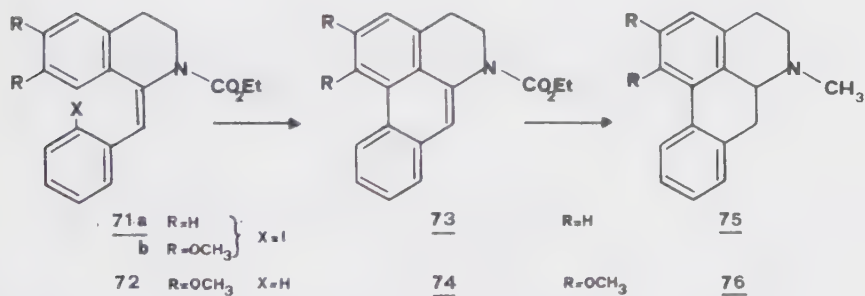




Es ist auch ein Beispiel einer photochemisch erzeugten "umgekehrten" Pschorr-Cyclisierung bekannt [57]. Bestrahlung des diazotierten Amins 70 unter alkalischen Bedingungen ergab 45% Pro-
aporphin und nur wenig des entsprechenden Aporphins.

4.2. Photochemische Cyclisierung

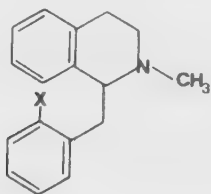
Alle bis 1966 synthetisierten Aporphine wurden durch eine ("normale") Pschorr-Cyclisierung von entsprechenden 1-(2'-Aminobenzyl)-
tetrahydroisochinolininen gewonnen. Dann berichteten mehrere Arbeits-
gruppen über photochemische Cyclisierungen von Stilben-Derivaten
des Typs 71 und 72 zu Aporphin-Systemen [58,59]. Ueber solche
Synthesen von Aporphinen wird bei Shamma zusammenfassend berich-
tet [60].



Bestrahlung der Jod-Stilbene 71a,b in einer Mischung von Benzol,
Wasser und Natriumthiosulfat führte nach 11 Std. zu den Dehydro-
aporphinen 73 (67%) bzw. 74 (41%), welche durch Reduktion mit
LiAlH₄ und H₂/PtO₂ in Aporphin (75) bzw. Nuciferin (76) überführt
wurden.

Die Anwesenheit einer Aethoxycarbonylgruppe am Stickstoffatom
erwies sich für den Cyclisierungsschritt als besonders günstig.

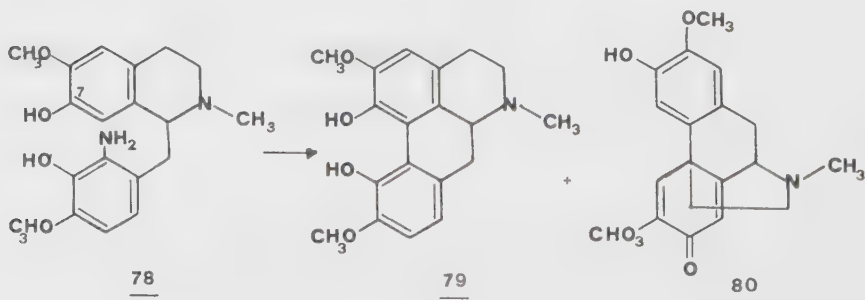
Offensichtlich ist die Basizität des Stickstoffatoms von Nachteil, denn die N-unsubstituierte Verbindung gab ein komplexes Produktgemisch. Die entsprechenden Hydrochloride der N-unsubstituierten und der N-methylierten Verbindung führen zu den cyclisierten Produkten in 13-21% Ausbeute [61]. Als Vorläufer für 74 eignet sich auch das Stilben 72, wenn die Bestrahlung in Gegenwart von Jod und $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ausgeführt wird [62].



77 a $\text{X}=\text{I}$
b $\text{X}=\text{NH}_2$

X	Reaktion	Cycl. ausbeute
I	$h\nu$	16%
NH_2	Pschorr	40-50%

Interessant ist ein Vergleich der Pschorr- mit der photochemisch-induzierten Cyclisierung am 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin 77. Nach der Bestrahlung des Hydrochlorids von 77a in Methanol und



Na_2SO_3 konnte Aporphin (75a) in 16%, nach Pschorr-Cyclisierung von 77b jedoch in 40-50% Ausbeute isoliert werden [63].

Aporphine können auch durch Photo-Pschorr-Cyclisierung synthetisiert werden. Bei (7)-oxygenierten Vorläufern entstehen dann auch Morphinan-Dienone. So bildete sich nach 4stdg. Bestrahlung einer wässrigen Lösung des Diazoniumsalzes aus dem Amin 78 das Aporphin 79 und das Morphinan-Dienon 80 in je 2% Ausbeute [64].

4.3. Oxidative Cyclisierungen

Viele tetrasubstituierte Aporphine lassen sich durch oxidative Verknüpfung der Ringe A und D direkt aus den entsprechenden 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolininen herstellen. Aus anderen, vor allem di- und tri-substituierten 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolininen erhält man Morphin-, Proaporphin- oder Neoproaporphin-Gerüste, die durch säurekatalysierte Umlagerung in das entsprechende Aporphin überführt werden können.

Bei den oxidativen Kupplungsreaktionen unterscheidet man:

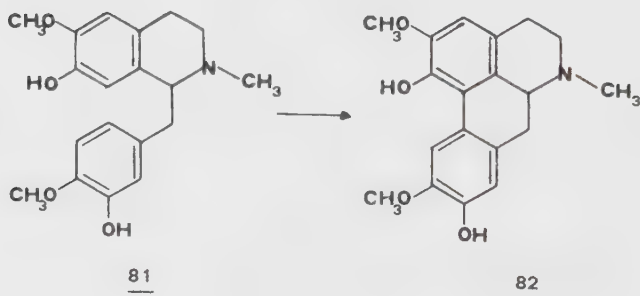
- 1) Die Phenoloxidation: d.h. die Kupplung von zwei hydroxy-substituierten Aromaten.
- 2) Die oxidative Monophenolkupplung: d.h. die Kupplung zwischen einem hydroxy- und einem alkoxy-substituierten Aromaten.
- 3) Die nicht-phenolische oxidative Kupplung: d.h. die Kupplung von zwei alkoxy-substituierten Aromaten.

Ueber die Anwendung dieser Reaktionen, speziell zur Synthese von Aporphinen, wurde von Shamma [60] zusammenfassend berichtet. Eine allgemeine Uebersicht findet man bei Kametani und Fukumoto [65].

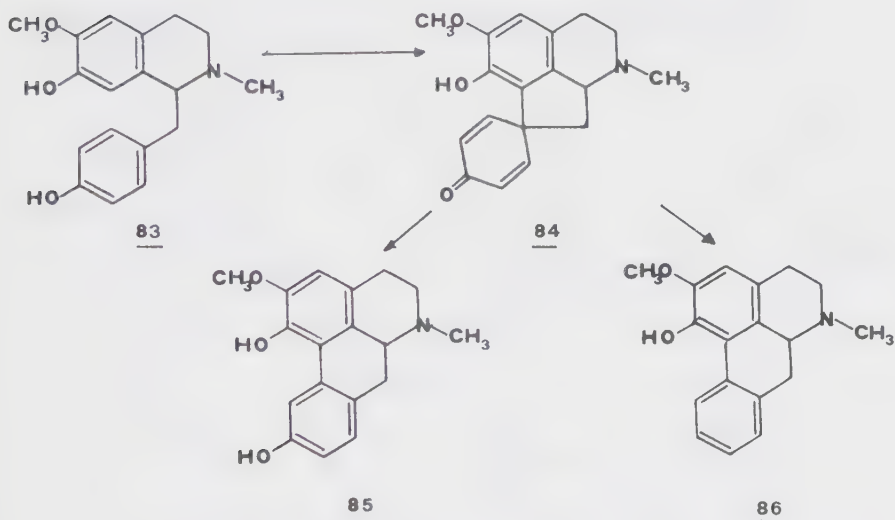
In den folgenden Unterkapiteln werden einige oxidative Kupplungsreaktionen sowie einige säurekatalysierte Umlagerungen kurz besprochen und anhand einiger Beispiele erläutert.

4.3.1. Phenoloxidation

Die Phenoloxidation spielt nach Barton und Cohen in der Biogenese von Aporphin-Alkaloiden eine wichtige Rolle [66]. Die erfolgreiche Anwendung der biomimetischen Synthese eines natürlichen Aporphins gelang 1962 Franck et al. [67] am stickstoffgeschützten Laudanosolin mit einer FeCl_3 -Lösung. Später beobachteten Kametani et al. [68], dass das Stickstoffatom für eine Kupplungsreaktion nicht geschützt werden muss. So konnte Reticulin 81 durch Oxidation mit $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ oder VOCl_3 in Isoboldin (82) überführt werden [69,70].

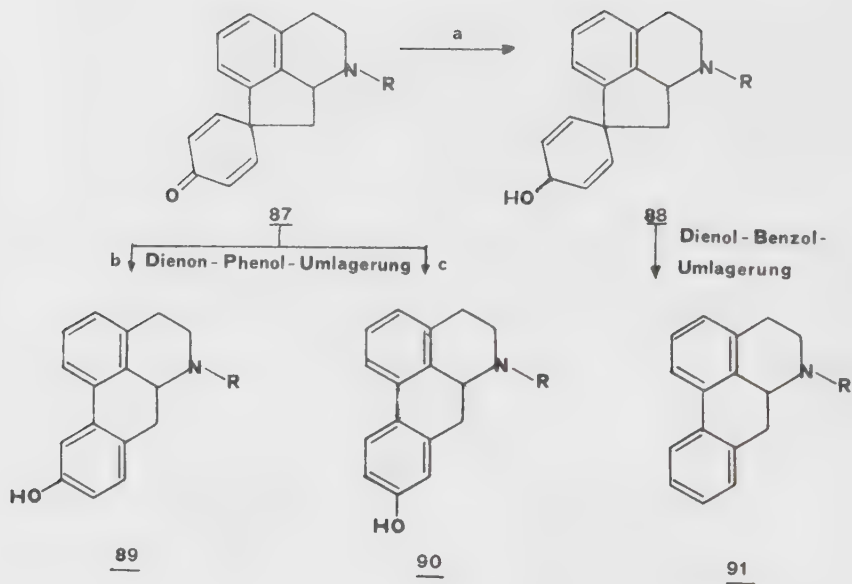


Am Beispiel von N-Methylcocclaurin (83) ist ersichtlich, wie Aporphine aus Zwischenstufen wie z.B. Proaporphinen gebildet werden können. Behandlung von 83 mit $K_3[Fe(CN)_6]$ ergab Glaziovon (84), das mit H_2SO_4 in Nuciferolin (85) und mit $NaBH_4$ und H_2SO_4 in Nor-nuciferin (86) überführt wurde [68].



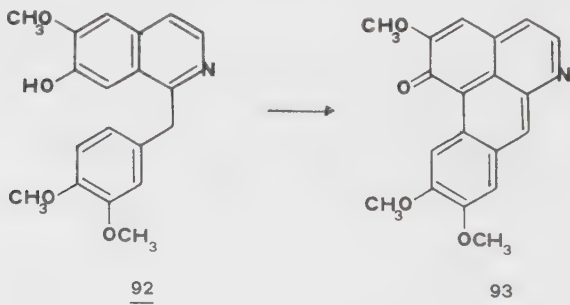
Allgemein lassen sich Proaporphine nach den im folgenden Schema bezeichneten Methoden in die entsprechenden Aporphine umwandeln.

Das Proaporphin 87 kann auf Weg a zum Dienol 88 reduziert werden und nach Behandlung mit Säure über eine Dienol-Benzol-Umlagerung in Aporphin 91 überführt werden. Weg b und c zeigen, wie aus dem Proaporphin 87 durch Säurekatalyse über eine Dienon-Phenolumlagerung die Aporphine 89 und 90 entstehen können.



4.3.2. Oxidative Monophenolkupplung

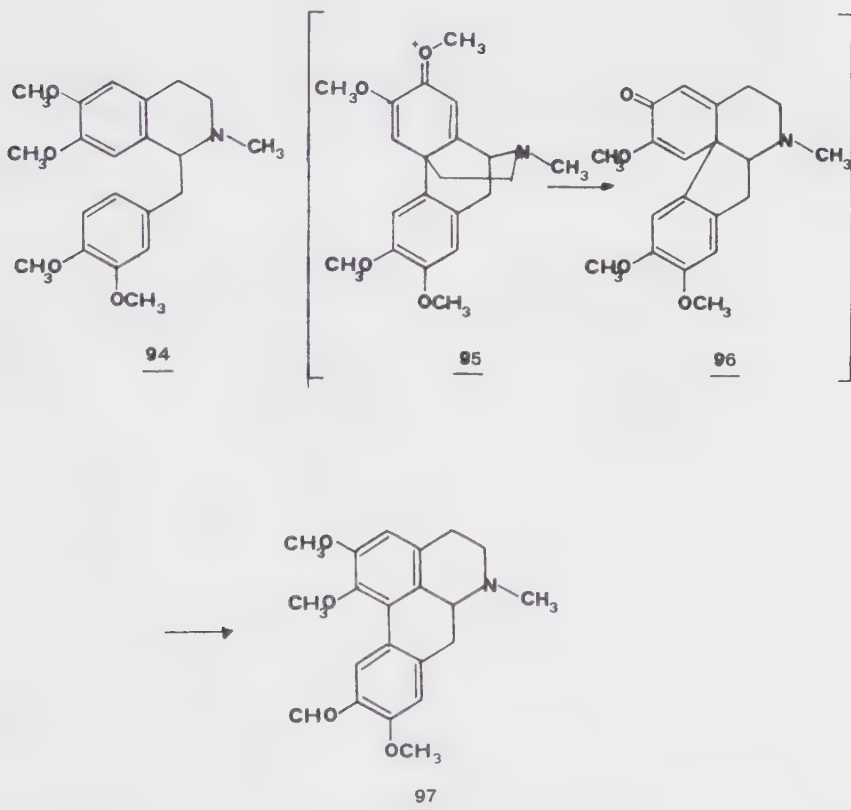
Sie sind erst seit kurzem bekannt und von Kupchan et al. [71] näher untersucht worden. Oxidationsmittel waren Ein- und Zweielektronenakzeptoren wie VOCl_3 , VOF_3 , $\text{Th}(\text{OCOCF}_3)_2$.



Als Beispiel ist hier die Kupplung des Monophenols 92 mit VOF_3 zum durchkonjugierten para-Alkylidendienon 93 angeführt [72].

4.3.3. Nicht-phenolische Kupplung

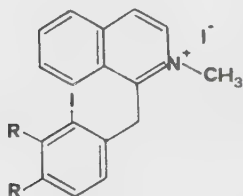
Ein Beispiel dafür ist die Umsetzung von Laudanosin 94 mit VOF_3 in Trifluoressigsäure, welches Glaucin 97 ergab [73]. Dabei wurde ein Morphinandienon 95 als Zwischenstufe postuliert, das über ein Neoproaporphin 96 zum Aporphin 97 umlagern soll.



4.4. Elektrolytische Cyclisierung

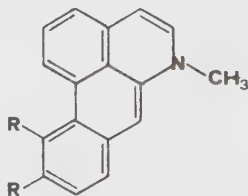
Die elektrolytische Cyclisierung von 1-Benzylisochinoliniumsalzen ist eine neue vielversprechende Methode zur Synthese von Aporphinen. Sie wurde bisher an den zwei folgenden Verbindungen ausgeführt. Die kathodische Cyclisierung der 1-(2'-Iodbenzyl)-isochinoliniummethoiodide 98a,b führte in 86% Ausbeute zum Tetrahydroaporphin 99a und in 74% Ausbeute zu 99b [74].

Katalytische Hydrierung von 99a und 99b über PtO_2 in methanolischer Salzsäurelösung ergab die Hydrochloride von Aporphin (75) und von 10,11-Apomorphin-dimethyläther (62). Mit dieser neuartigen Methode gelang es zum ersten Mal, aus den durch Reissert-Alkylierung leicht zugänglichen 1-Benzylisochinoliniumsalzen 98 sowohl Aporphin (75) wie auch Apomorphin-dimethyläther (62) in sehr hohen Ausbeuten herzustellen.



98 a
b

$\text{R}=\text{H}$
 $\text{R}=\text{OCH}_3$



99 a
b

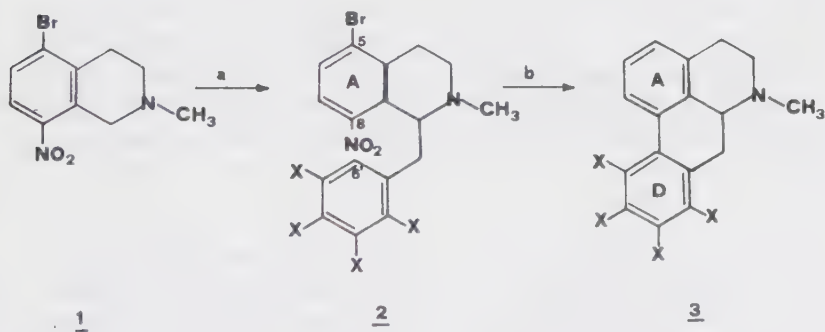
C. EIGENE ARBEITEN

Die Numerierung der Formeln beginnt in diesem Abschnitt wieder von vorne.

1. Problemstellung

Aporphinalkaloide weisen verschiedene physiologische Aktivitäten auf. Viele von ihnen sind natürlichen Ursprungs. Apomorphin, das wegen seiner dopaminergen Aktivität von besonderem Interesse ist, kann semisynthetisch durch säurekatalysierte Umlagerung von Morphin gewonnen werden. In dieser Arbeit galt unser Interesse

Schema 1



a) Quaternisierung und Stevens-Umlagerung

b) Reduktion und Pschorr-Cyclisierung

der Totalsynthese von solchen Aporphinen 3, welche - wie Apomorphin - im Ring A unsubstituiert sind. Der Syntheseplan von 3 ist in grossen Zügen in Schema 1 dargestellt.

Im Teil a) der Synthese war geplant, das Tetrahydroisochinolin-Derivat 1 mit entsprechend substituierten Benzylbromiden zu quaternisieren und das Produkt durch eine Stevens Umlagerung in substituierte 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline 2 umzuwandeln. Teil b) sah vor, nach Reduktion der Nitrogruppe und Entfernung des Bromatoms von C(5) eine Verknüpfung von C(8) und C(6') durch eine Pschorr-Cyclisierung unter Ausbildung des Aporphinsystems 3 zu erreichen.

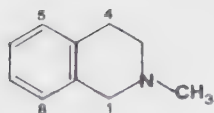
Bei den meisten bisher auf diesem Gebiet ausgeführten Pschorr-Cyclisierungen (wir nennen sie die "normalen") befindet sich die Aminogruppe am Benzylteil, d.h. an C(2') von Ring D, so dass die Cyclisierung vom Ring D zum Ring A erfolgt; es ist dann von Vorteil, wenn Ring A durch Substituenten aktiviert ist. Im vorliegenden Syntheseziel 3 befinden sich keine aktivierenden Substituenten im Ring A; der Syntheseplan beinhaltet also eine "umgekehrte" Pschorr-Cyclisierung, was eine Platzierung der für die Diazotisierung erforderlichen Aminogruppe an C(8) im Ring A notwendig macht. Es galt nun einen Weg zu finden, um 8-aminosubstituierte 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline herzustellen. Mit den herkömmlichen Methoden der Bischler-Napieralski- und der Pictet-Spengler-Cyclisierung waren diese Substanzen nicht zugänglich, weil solche Reaktionen in para-Stellung zum +M-Substituenten erfolgen und so zum 5-substituierten Isomeren führen würden.

Aus diesem Grund zogen wir die Stevens-Umlagerung als Zugang zu 8-substituierten 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin 2 in Betracht. Als Vorläufer für die Aminogruppe war die Nitrogruppe vorgesehen. Da eine Nitrogruppe an C(8) eine negative Ladung an C(1) stabilisieren könnte, dürfte sie für eine Stevens-Umlagerung von N(2) nach C(1) besonders gute Voraussetzungen schaffen.

2. Abkürzungen

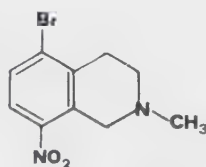
Die meisten der in dieser Arbeit erwähnten Verbindungen besitzen lange systematische Namen; sie sind in den Titeln und im experimentellen Teil voll angegeben. Zur Schreiberleichterung im Text werden hier einige Abkürzungen für die Ringsysteme eingeführt; sie sind an ausgewählten Beispielen mit Zeichnung und vollen systematischen Namen erläutert.

Abkürzung



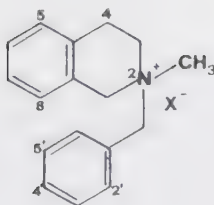
THI

Beispiel

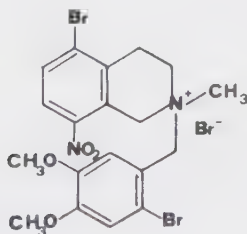


5-Brom-2-methyl-8-nitro-
1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

kurz: 5-Br-8-NO₂-THI

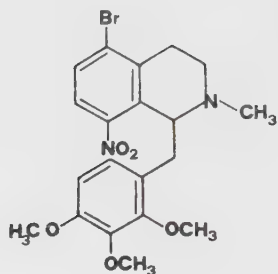


2-BTHI-Salz



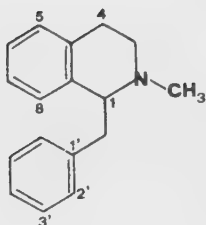
2-(2'-Brom-4',5'-dimethoxy-
benzyl)-5-brom-2-methyl-8-
nitro-1,2,3,4-tetrahydroiso-
chinoliniumbromid

kurz: 2',5-Br-4',5'-MeO-8-NO₂-2-
BTHI-Salz

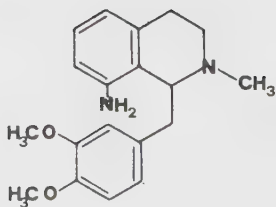


1-(2',3',4'-Trimethoxybenzyl)-
5-brom-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-
tetrahydroisochinolin

kurz: 5-Br-2',3',4'-MeO-8-NO₂-1-BTHI

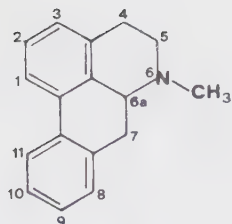


1-BTHI



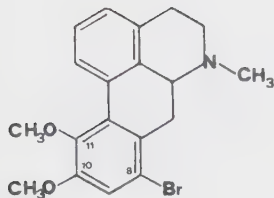
8-Amino-1-(3',4'-dimethoxybenzyl)-
2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroiso-
chinolin

kurz: 8-NH₂-3',4'-MeO-1-BTHI



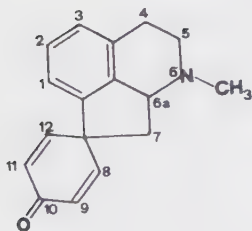
(Aporphin)

kurz: Apo



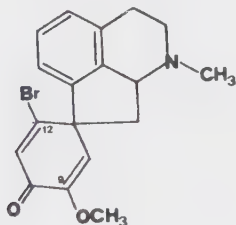
8-Brom-10,11-dimethoxy-aporphin (8-Brom-apomorphin-dimethyläther)

kurz: 8-Br-10,11-MeO-Apo
(ein Apo-Produkt)



(Proaporphin)

kurz: Proapo



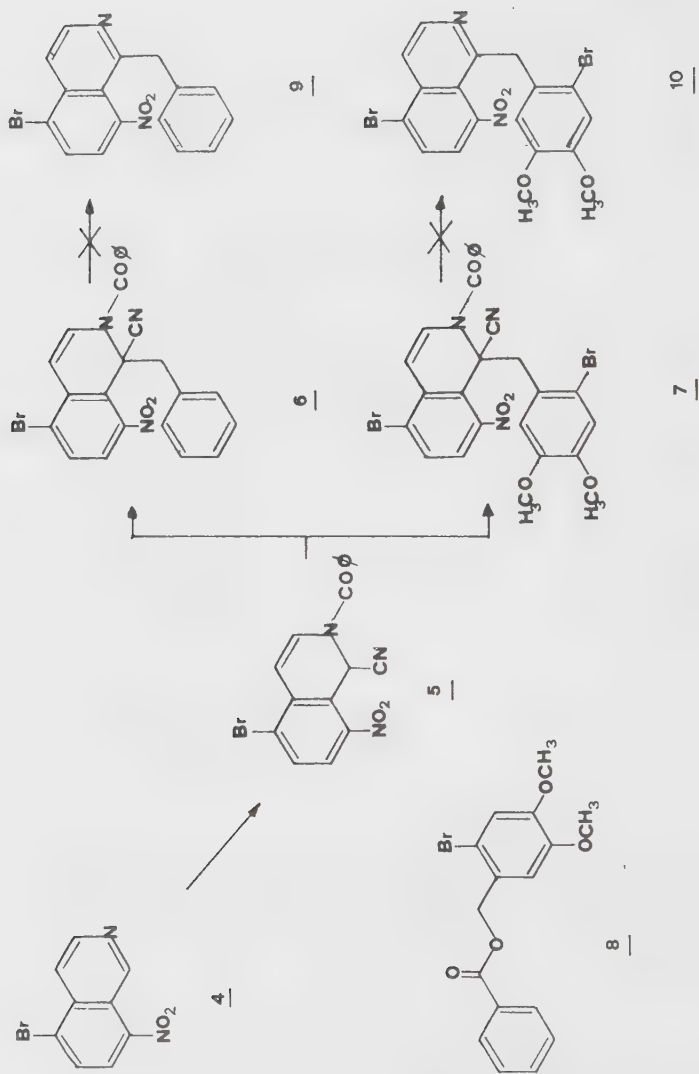
12-Brom-9-methoxy-proaporphin

kurz: 12-Br-9-MeO-Proapo
(ein Proapo-Produkt)

3. Versuch zur Herstellung von zwei 1-Benzyl-5-brom-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolininen (kurz: 5-Br-8-NO₂-1-BTHI) über eine Reissert-Alkylierung

Dieser geplante Weg zur Synthese von substituierten 1-Benzylisochinolininen ist für die Beispiele 9 und 10 in Schema 2 dargestellt. Die erfolglosen Schritte sind durchgekreuzt.

Schema 2



Die Reissert-Verbindung 5 wurde nach einem neueren Verfahren aus 4, Benzoylchlorid und KCN hergestellt unter Verwendung von kleinen Mengen Benzyltriäthylammoniumchlorid als Phasentransferkatalysator und im Zweiphasensystem Methylenchlorid-Wasser [22]. Aus dem Rohprodukt wurde 38% der Reissert-Verbindung 5 (neben 31% Edukt 4) isoliert. Das IR-Spektrum von 5 zeigt bei 1685 cm^{-1} eine (C=O)-Bande sowie bei 1628 cm^{-1} eine (C=C)-Bande; eine (CN)-Schwingung ist (wie erwartet) nicht sichtbar [75]. Im ^1H -NMR-Spektrum erscheint das Methinproton an C(1) als Dublett bei 7,38 ppm ($J = 1\text{ Hz}$); das Methinproton an C(3) erzeugt ein doppeltes Dublett bei 6,83 ppm ($J = 8 \text{ \& } 1\text{ Hz}$) und dasjenige an C(4) ein Dublett bei 6,45 ppm ($J = 8\text{ Hz}$). Im MS-Spektrum ist der M^+ -Peak praktisch nicht sichtbar; der Basispeak erscheint bei m/e 105.

Die Alkylierung der Reissert-Verbindung 5 mit Benzylbromid 16a in DMF und NaH ergab ein komplexes Gemisch, wovon 28% aus alkyliertem Produkt 6 bestand. Im IR-Spektrum des nicht unkristallisierbaren und deshalb nicht analysierten Produktes treten eine (C=O)-Bande bei 1685 cm^{-1} und eine (C=C)-Bande bei 1640 cm^{-1} auf. Das ^1H -NMR-Spektrum weist je ein Dublett bei 6,05 und 5,27 ppm ($J = 9\text{ Hz}$) für die enaminischen Protonen an C(3) und C(4) auf. Die benzyllischen Protonen sind diastereotop, so dass sie zu zwei Dubletten bei 4,15 und 3,85 ppm ($J = 14.5\text{ Hz}$) Anlass geben. Im MS-Spektrum erscheint der Basispeak wiederum bei m/e 105.

Die Alkylierung von 5 mit 2-Brom-4,5-dimethoxybenzylbromid 16c ergab ebenfalls ein komplexes Gemisch, woraus direkt 20% kristallines Produkt 7 abfiltriert werden konnte. Nach Auftrennen der Mutterlauge wurde neben 15% der alkylierten Verbindung 7 noch 15% 2-Brom-4,5-dimethoxybenzylbenzoat 8 isoliert. Im ^1H -NMR-Spektrum liessen sich der Verbindung 7 die folgenden Einprotonen-Signale zuordnen: je ein Dublett bei 6,43 und 5,63 ppm ($J = 8\text{ Hz}$) für die enaminischen Protonen an C(3) und C(4) und je ein Dublett bei 4,30 und 4,00 ppm ($J = 14\text{ Hz}$) für die diastereotopen benzyllischen Protonen.

Versuche zur Hydrolyse der alkylierten Reissert-Verbindungen 6 und 7 mit verdünnter NaOH-Lösung in Aethanol ergaben in beiden Fällen nicht auftrennbare komplexe Gemische.

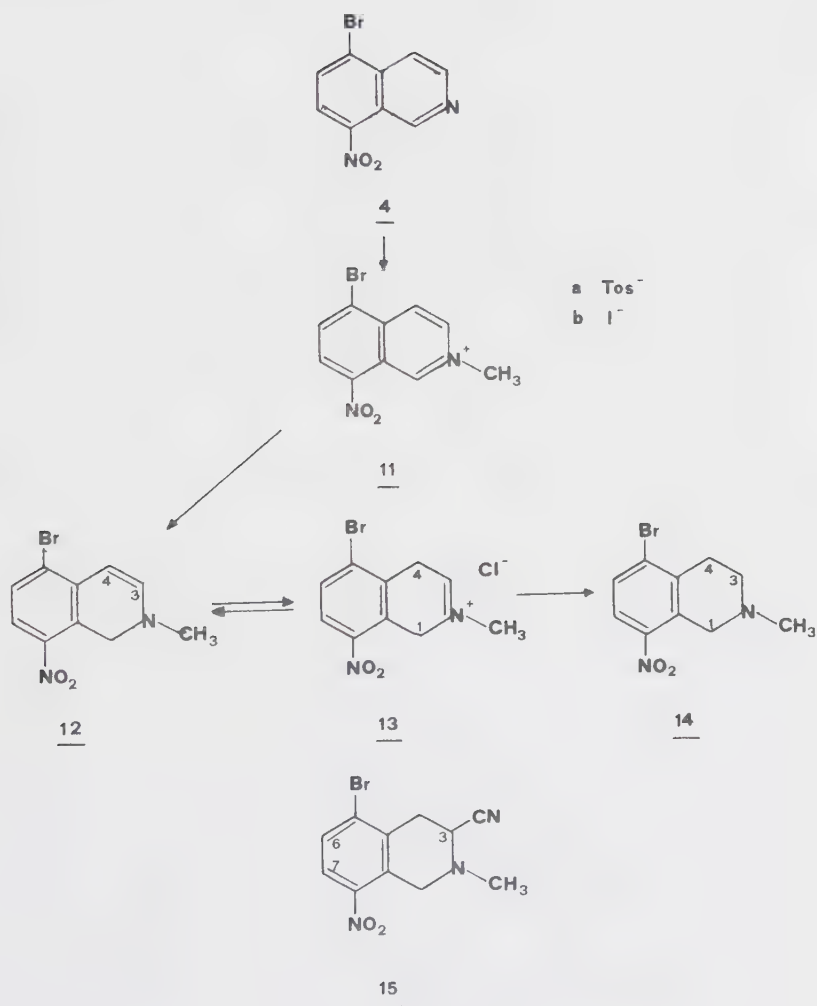
Ein Vergleich unserer Resultate mit denen von Neumeyer et al. [19] an unsubstituierten Isochinolininen oder solchen mit elektronengebenden Gruppen an C(6) oder C(7) deuten darauf hin, dass elektronenziehende Substituenten im Ring A für eine Reissert-Alkylierung in bezug auf die Ausbeute ungünstig sind und im speziellen nicht zu den gewünschten 1-Benzylisochinolininen 9 bzw. 10 hydrolysiert werden können.

4. Herstellung von 5-Brom-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (kurz: 5-Br-8-NO₂-THI) 14

5-Br-8-NO₂-THI 14 war in unserem Labor schon früher von M. Rey hergestellt worden, jedoch war das verwendete Verfahren für grosse Mengen ungünstig, da Nebenprodukte auftraten. Wir haben deshalb eine wesentliche Verbesserung ausgearbeitet, um 14 in guten Ausbeuten zu erhalten. Die Synthese von 14 ist in Schema 3 dargestellt. In diesem Abschnitt beschreiben wir unsere Erfahrungen bei der Entwicklung dieser verbesserten Methode.

Die Umsetzung des Isochinolinumsalzes 11 in einer wässrigen Aethanollösung mit NaBH₄ ergab ein 1:1-Gemisch des Dihydroisochinolins 12 und von 5-Br-8-NO₂-THI 14. Das Verhältnis von 12:14 wurde durch Zugabe von NaOH bei der Reduktion auf Seite des Dihydroisochinolins 12 verschoben. Mit LiBH₄ in THF ergab die Reduktion von 11 wieder die beiden Produkte 12 und 14, aber im Verhältnis 1:3, sowie ein weiteres nicht untersuchtes Produkt. Die Verhältnisse von 12:14 wurden in den ¹H-NMR-Spektren der Gemische anhand der relativen Intensitäten der als Singlette erscheinenden N-Methylsignale ermittelt. Mit NaCNBH₃ in methanolischer HCl-Lösung bildete sich kein Dihydroisochinolin 12 mehr, aber dafür 5-Br-3-CN-8-NO₂-THI 15. Das letztere 15 muss aus einem Zwischenprodukt 12 oder 11 entstanden sein, denn die Behandlung des

Schema 3



durch Protonierung von 12 erhaltenen Iminiumsalzes 13 mit CN-Ionen führte zu 15. Es lag nun nahe, mit einem Abfangreagens für Cyanidionen zu arbeiten, um die Entstehung von 15 aus 13 zu unterdrücken. Dies gelang mit der Reduktion in Gegenwart von $\text{NiNO}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Im Folgenden werden die einzelnen Reaktionen und Produkte etwas genauer besprochen.

Die Reduktion des Isochinoliniumsalzes 11 mit NaBH_4 in einer 20% wässrigen Aethanollösung unter Zusatz von 2% NaOH ergab das Dihydroisochinolin 12, daneben bildete sich nur 5% 5-Br-8- NO_2 -THI 14 bei einer Totalausbeute von 96%. Das reine, tiefrote Dihydroisochinolin 12 wurde mittels präp. DC isoliert und anhand von Elementaranalyse und spektroskopischen Daten charakterisiert. Im IR-Spektrum von 12 ist die Bande der konjugierten Enamin-Doppelbindung bei 1636 cm^{-1} sichtbar, sein ^1H -NMR-Spektrum zeigt für die enaminischen Protonen an C(3) und C(4) zwei Dublette bei 6,33 und 5,33 ppm ($J = 7.5 \text{ Hz}$) und für die Methylenprotonen an C(1) ein Singlett bei 4,59 ppm.

Das Dihydroisochinolin 12 wurde in einer Aetherlösung mit methanolischer Salzsäurelösung in das Iminiumsalz 13 überführt (95%). Im ^1H -NMR-Spektrum von 13 erscheint bei 9,00 ppm ein breites Singlett für das Methinproton an C(3); die zwei Methylenprotonen an C(1) und C(4) zeigen je ein breites Singlett bei 5,60 und 4,45 ppm. Praktisch dasselbe Spektrum wurde von einer Lösung des Dihydroisochinolins 12 in CF_3COOH erhalten. Das rohe Iminiumsalz 13 (Smp. langsames Zersetzen und Verfärbung bei 105°) konnte in den gebräuchlichen Lösungsmitteln nicht umkristallisiert werden.

5-Br-3-CN-8- NO_2 -THI 15 wurde aus dem Dihydroisochinolin 12 in methanolischer Salzsäurelösung, d.h. also über das Iminiumsalz 13, mit KCN hergestellt. Sein MS-Spektrum weist nur einen schwachen M^+ -Peak auf, der Basispeak erscheint bei m/e 250/248. Das ^1H -NMR-Spektrum von 15 zeigt bei 2,96 ppm ein doppeltes Dublett ($J = 3$ & 4.5 Hz) für das Methinproton an C(3) und ein Singlett bei 3,69 ppm für die Methylenprotonen an C(1). Die beiden aromatischen Protonen an C(6) und C(7) erzeugen je ein Dublett bei 7,12 und 6,79 ppm ($J = 8 \text{ Hz}$), die Methylgruppe ein Singlett bei 1,90 ppm.

Eine systematische Untersuchung der Reaktionsbedingungen zur direkten Reduktion der Isochinoliniumsalze 11a,b in 5-Br-8-NO₂-THI 14 mit NaCNBH₃ ist in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Wahl von Isopropanol als Lösungsmittel brachte ein deutliches Ansteigen des Anteils von 14 im Produkt, jedoch verschlechterte sich die Gesamtausbeute im Vergleich zu Methanol. Die Zugabereihenfolge der Reaktanten, NaCNBH₃ zum Isochinoliniumsalz 11a oder umgekehrt, hatte einen gewissen Einfluss auf das Verhältnis von 14:15, jedoch kaum auf die Gesamtausbeute (14 und 15). Als ausgezeichnete Methode erwies sich die Zugabe des Isochinoliniumsalzes 11a zu NaCNBH₃ in Gegenwart von Ni(NO₃)₂·6H₂O. Durch Ni²⁺ wurden die Cyanidionen komplexiert, so dass die Ausbildung von 15 vermieden und das gewünschte 5-Br-8-NO₂-THI 14 in 99% gebildet wurde. Elementaranalysen und Spektraldaten bestätigen die Struktur von 14 und stimmen mit den noch unveröffentlichten Daten von M. Rey überein. Im ¹H-NMR-Spektrum von 14 erscheinen die aromatischen Protonen an C(6) und C(7) als Dublette bei 7,75 und 7,54 ppm (J = 8 Hz), die Methylenprotonen an C(1) als Singlett bei 3,78 ppm, die Methylenprotonen an C(3) und C(4) als Multipllett bei 3,1-2,5 ppm und die Methylprotonen als Singlett bei 2,48 ppm.

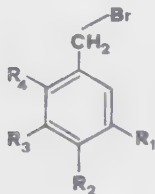
5. Herstellung der Benzylbromide 16b-16d

Die Herstellung der Benzylbromide 16b - 16c war in der Literatur wohlbekannt; was 16d anbetrifft, war die Herstellung eines Methoxy-Regioisomeren bekannt. Die Literaturmethoden werden hier kurz erwähnt: Das 3,4-Dimethoxybenzylbromid (16b) war durch Sättigung einer Lösung von 3,4-Dimethoxybenzylalkohol in Benzol mit HBr-Gas [76] oder - nach einer neueren Methode [77] - durch Umsatz von 3,4-Dimethoxytoluol in CCl₄ mit N-Bromsuccinimid und Benzoylperoxid hergestellt worden. Zur Darstellung von 2-Brom-4,5-dimethoxybenzylbromid (16c) war 2-Brom-4,5-dimethoxybenzylalkohol in Essigsäure mit Trioxymethylen versetzt und solange mit HBr-Gas behandelt worden, bis sich alles Trioxymethylen aufgelöst hatte [78]. Das zu 16d isomere 3,4,5-Trimethoxybenzyl-

Tabelle 1: Reaktionsbedingungen und Produkte der NaCNBH_3 -Reduktion der 5-Brom-2-methyl-8-nitro-isochinoliniumsalze 11a und 11b sowie von 5-Brom-2-methyl-8-nitro-1,2-dihydroisochinolin (12)

Lösungsmittel	Zugabe von	in Gegenwart von Abfangreagens	Menge (mmol) 11 bzw. 12 NaCNBH_3 / Abfangreagens		Produkte-Verhältnis <u>14:15</u>	Gesamtausbeute
Methanol (3ml)	<u>11a</u> zu NaCNBH_3	--	1,27	--	5:1	86%
Methanol (3ml)	NaCNBH_3 zu <u>11a</u>	--	1,27	--	1,5:1	92%
Methanol (3ml)	<u>11a</u> zu NaCNBH_3	--	2	--	5,7:1	96%
Isopropanol (8ml)	NaCNBH_3 zu <u>11a</u>	--	1,27	--	10,7:1	60%
Isopropanol (8ml)	<u>11a</u> zu NaCNBH_3	--	1,27	--	12:1	70%
Methanol (8ml)	<u>11a</u> zu NaCNBH_3	Formaldehyd	1,27	6,35	6,5:1	40%
Methanol (8ml)	<u>11a</u> zu NaCNBH_3	Anionen-tauscher FeCl_2	2	400mg	4:1	67%
Methanol (4ml)	NaCNBH_3 zu <u>11a</u>		1,27	0,63	6,6:1	50%
Methanol (2,5ml)	<u>11a</u> zu NaCNBH_3	$\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	2	1,5	99:1	100%
Methanol (8ml)	<u>11b</u> zu NaCNBH_3	--	2	--	3,4:1	73%
3% HCl in Methanol (2,44ml)	NaCNBH_3 zu <u>12</u>	--	1,35	--	5:1	66%

bromid war durch Einleiten von HBr-Gas in die Chloroformlösung des entsprechenden Alkohols gewonnen worden [79].



16

- a: $R_1-R_4=H$
 b: $R_1=R_2=OCH_3$ $R_3=R_4=H$
 c: $R_1=R_2=OCH_3$ $R_3=H$ $R_4=Br$
 d: $R_2=R_3=R_4=OCH_3$ $R_1=H$

Eine in unserem Labor bereits ausgearbeitete Methode von M. Rey und O. Wallquist erwies sich in unseren Händen als vorteilhaft für alle drei Benzylbromide 16b-16d: Ausgehend vom entsprechenden Alkohol wurde die Veresterung jeweils im Zweiphasensystem Aether-wässrige HBr-Lösung durchgeführt. 2-Brom-4,5-dimethoxybenzylalkohol wurde in einem 1:1-Gemisch, 3,4-Dimethoxybenzylalkohol in einem 5:3-Gemisch und 2,3,4-Trimethoxybenzylalkohol in einem 2:1-Gemisch aus Aether und 48% HBr-Lösung umgesetzt.

Einige 1H -NMR-Daten der so erhaltenen Benzylbromide 16b-16d sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

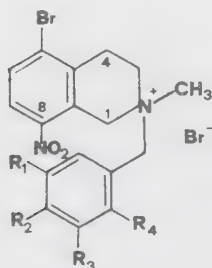
Tabelle 2 Einige 1H -NMR-Daten ($CDCl_3$) der Benzylbromide 16b-16d

Verbindung	MHz	Aromatische Protonen	Benzylische Protonen	Methoxygruppen
<u>16b</u>	60	7,0-6,5/m (3H)	4,45/s (2H)	3,87/s (6H)
<u>16c</u>	200	7,02/s 6,93/s	4,58/s (2H)	3,87/s (3H) 3,85/s (3H)
<u>16d</u>	200	7,03/d 6,62/d J=8	4,50/s (2H)	3,98/s (3H) 3,83/s (3H) 3,78/s (3H)

Signale mit nicht-angegebenen Intensitäten sind (1H)

6. Quaternisierung von 5-Brom-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (kurz: 5-Br-8-NO₂-THI) 14 mit den Benzylbromiden 16a-16d

Dieses Kapitel behandelt im ersten Abschnitt die Quaternisierung von 5-Br-8-NO₂-THI 14 mit den Benzylbromiden 16a-16d und in einem zweiten Abschnitt die erfolglosen Versuche, das 5-Br-8-NO₂-2-BTHI-Bromid 17a über einen alternativen Weg aus 5-Brom-8-nitroisochinolin (4) herzustellen.



17

- a: R₁-R₄=H
- b: R₁=R₂=OCH₃ R₃=R₄=H
- c: R₁=R₂=OCH₃ R₃=H R₄=Br
- d: R₂=R₃=R₄=OCH₃ R₁=H

Die Behandlung von 5-Br-8-NO₂-THI 14 mit den Benzylbromiden 16a-16d in Toluol führte zu den substituierten 5-Br-8-NO₂-2-BTHI-Bromiden 17a-17d in Ausbeuten von 70-76%. Einige strukturbestätigende ¹H-NMR-Daten der Produkte 17a-17d sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

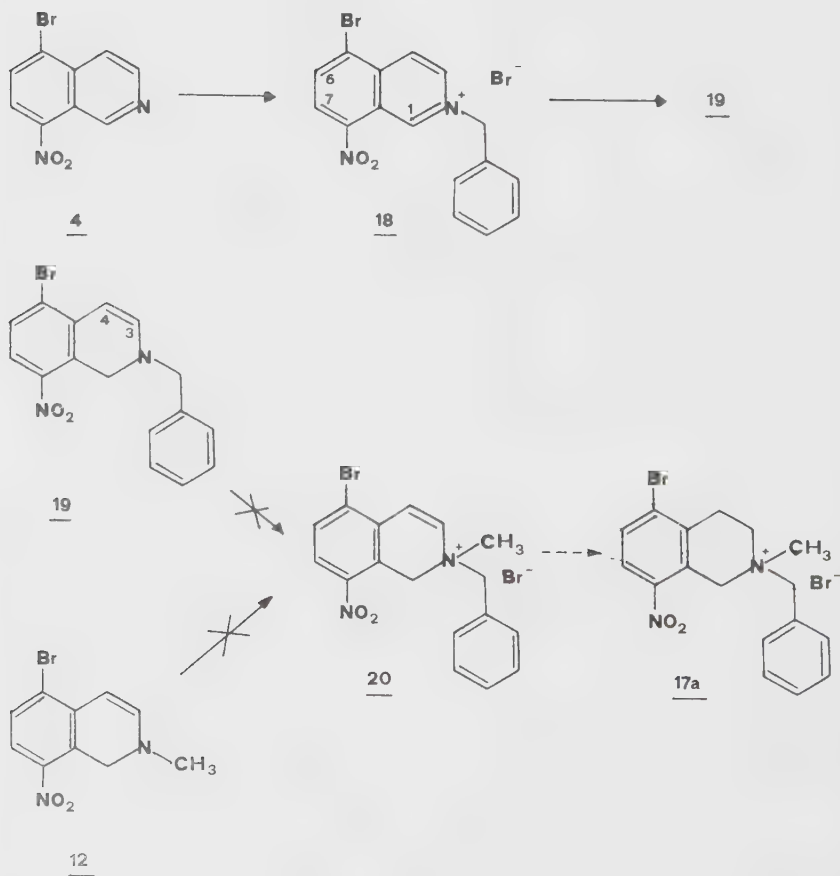
Tabelle 3: Einige $^1\text{H-NMR}$ -Daten der 5-Brom-2-BTHI-Bromide 17a-17d

Ver- bin- dung	MHz/LM	H-C(6) H-C(7)	Aromatische H	Methoxy- gruppen	2H-C(1)	Benzylische H	N-CH ₃
<u>17a</u>	60 CF ₃ COOH	8,10/d J=9 7,93/d	7,60/s (5H)	--	5,22/d J=16 4,95/d	4,84/s (2H)	3,22/s (3H)
<u>17b</u>	200 COCl ₃	7,94/d J=8 7,80/d	7,47/d J=1,5 7,27/dxd J=8 6,96/d	3,95/s (3H) 3,91/s (3H)	5,63/d J=17 5,05/d	5,45/s (2H)	3,31/s (3H)
<u>17c</u>	200 CF ₃ COOH	8,12/d J=8 7,97/d	7,44/s 7,38/s	4,07/s (3H) 4,01/s (3H)	5,32/d J=16 4,98/d	5,07/s (2H) br.	3,28/s (3H)
<u>17d</u>	200 COCl ₃	8,02/d J=8 7,87/d	7,68/d J=8 6,79/d	3,90/s (3H) 3,82/s (3H) 3,62/s (3H)	5,39/d J=12, 1H unter 5,0-4,3/m	5,0-4,3/m (2H)	3,47/s (3H)

Signale mit nicht angegebenen Intensitäten sind (1H)

Auf einem zweiten Weg wurde versucht, durch Benzylierung von 4,
Reduktion von 18 und Methylierung des 2-Benzylidihydroisochinolins

Schema 4



19 oder durch Benzylierung des 2-Methyldihydroisochinolins 12 einen anderen Vorläufer für 5-Br-8-NO₂-2-BTHI-Salz 17a, nämlich das Dihydroisochinolinium-Salz 20 zu synthetisieren. Der Syntheseplan ist in Schema 4 gezeigt; die erfolglosen Schritte sind durchgekreuzt.

Nach Erwärmen einer Lösung von 5-Brom-8-nitro-isochinolin (4) in Acetonitril mit Benzylbromid wurde 1-Benzyl-5-brom-8-nitro-isochinoliniumbromid (18) in 78% Ausbeute isoliert. Das ¹H-NMR-Spektrum von 18 zeigt für das Proton an C(1) bei 10,70 ppm ein Singlett, für die aromatischen Protonen an C(6) und C(7) je ein Dublett bei 8,81 und 8,61 ppm (J = 8 Hz) und für die Methylenprotonen des Benzylteils ein Singlett bei 6,68 ppm.

Die Reduktion von 18 mit LiBH₄ in THF lieferte 50% Dihydroisochinolin 19. Die Werte der Elementaranalyse weichen zwar von den berechneten stark ab, aber das IR- und das ¹H-NMR-Spektrum unterstützen die Struktur von 19: Die konjugierte Enamin-Doppelbindung ist im IR-Spektrum bei 1610 cm⁻¹ zu sehen; im ¹H-NMR-Spektrum erscheinen die enaminischen Protonen an C(3) und C(4) als je ein Dublett bei 6,47 und 5,52 ppm (J = 8 Hz), die benzyllischen Protonen als Singlett bei 4,43 ppm.

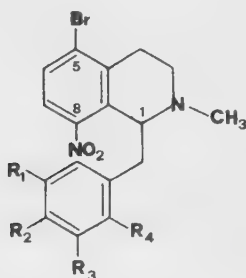
Das Rohprodukt der Behandlung von 19 mit CH₃I in Acetonitril zeigte im ¹H-NMR-Spektrum nur undefinierte breite Multiplette. Dasselbe gilt für das Rohprodukt der Behandlung des Dihydroisochinolins 12 mit Benzylbromid in Acetonitril.

7. Stevens Umlagerung der 2-Benzyl-5-brom-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinium-bromide (kurz: 5-Br-8-NO₂-2-BTHI-Salze) 17a-17d

Die Stevens Umlagerung von 2-Benzyl-tetrahydroisochinolinium-Salzen war in der Literatur schon bekannt [27]. So wurden solche Salze mit Methoxygruppen im Ring A, z.B. an C(6), C(7) oder C(8), mit Phenyllithium in Äther umgesetzt, wobei die

gewünschten Umlagerungsprodukte, aber auch verschiedene unerwünschte Nebenprodukte entstanden [27]. Eine in unserer Arbeitsgruppe von M. Rey und O. Wallquist ausgeführte Studie (unveröffentlicht) zeigte, dass sich 8-methoxysubstituierte 2-Benzyltetrahydroisochinoliniumsalze, wie auch ähnliche unsubstituierte Salze, für die Stevens-Umlagerung nicht gut eignen, indem das Produkt einer Konkurrenzreaktion, nämlich der Hofmann Elimination an C(3)-C(4), oft überwiegt.

Wir hofften, dass die Stevens Umlagerung der 5-Br-8-NO₂-2-BTHI-Salze 17a-17d besser und ohne Hofmann-Elimination verlaufen würde, weil ein Proton an C(1) durch den Einfluss der Nitrogruppe an C(8) einen stärker aciden Charakter aufweisen dürfte. Die Deprotonierung zum Ylid sollte deshalb bevorzugt oder ausschliesslich an C(1) (zum Vorläufer der Stevens Umlagerung) und nicht an C(4) (zum Vorläufer der Hofmann Elimination) stattfinden.



- a: R₁-R₄=H
 b: R₁=R₂=OCH₃ R₃=R₄=H
 c: R₁=R₂=OCH₃ R₃=H R₄=Br
 d: R₂=R₃=R₄=OCH₃ R₁=H

21

Zur Umlagerung wurden die 5-Br-8-NO₂-2-BTHI-Bromide 17a-17d mit je 4 Moläquivalenten NaH während 2-4 Std. bei RT behandelt, wonach sich die Produkte 21a-21d in 64-79% isolieren liessen.

Die Zuordnung der Strukturen von 21a-21d basiert auf den spektroskopischen Daten. Einige charakteristische ¹H-NMR-Signale sind in Tabelle 4 beschrieben.

Tabelle 4: Einige ^1H -NMR-Daten der 5-Br-8- NO_2 -1-BTHI-Derivate 21a-21d (200 MHz, CDCl_3)

Verbindung	H-C(6) H-C(7)	Aromatische H	H-C(1)	Methoxy- gruppen	N-CH ₃
<u>21a</u>	7,65/s (2H)	7,28/s (5H)	4,75/dxd J=8&6	--	2,37/s (3H)
<u>21b</u>	7,7-7,5/m (2H)	6,85-6,65/m (3H)	4,70/dxd J=9&6	3,89/s (6H)	2,40/s (3H)
<u>21c</u>	7,62/d J=9 7,54/d	6,96/s 6,66/s	4,92/dxd J=7&7	3,84/s (3H) 3,80/s (3H)	2,46/s (3H)
<u>21d</u>	7,61/d J=8 7,56/d	6,76/d J=8 6,60/d	4,87/dxd J=8&6	3,86/s (9H)	2,42/s (3H)

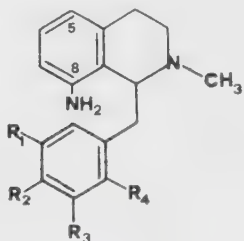
Signale mit nicht angegebenen Intensitäten sind (1H)

Die diastereotopen benzyllischen Protonen, welche zusammen mit den Methylenprotonen an C(3) und C(4) als Multiplett erscheinen, sind hier nicht aufgeführt.

8. Reduktion der 1-Benzyl-5-brom-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetra-
hydroisochinolin-Derivate (kurz: 5-Br-8-NO₂-1-BTHI-Derivate)

21a-21d

Die Hydrierung der 5-Br-8-NO₂-1-BTHI-Derivate 21a-21d gelang nach einigen Vorversuchen zur Wahl der Reaktionsbedingungen. In allen Fällen konnte als Katalysator Pd/Kohle eingesetzt werden, wobei in einem Schritt die Nitrogruppe zu einer Aminogruppe reduziert und das Bromatom an C(5) abhydrogenolysiert wurde.



22

- a: R₁-R₄=H
- b: R₁=R₂=OCH₃ R₃=R₄=H
- c: R₁=R₂=OCH₃ R₃=H R₄=Br
- d: R₂=R₃=R₄=OCH₃ R₁=H

Als Lösungsmittel für die Hydrierung von 21b und 21d diente Methanol und Triäthylamin, für diejenige von 21a und 21c nur Methanol. Die Hydrierkurve von 21a, b und d zeigte, dass die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen wurde. So entstand aus 21a das 8-NH₂-1-BTHI 22a, aus 21b das 8-NH₂-3',4'-MeO-1-BTHI 22b und aus 21d das 8-NH₂-2',3',4'-MeO-1-BTHI 22d. Die Hydrierung von 2',5-Br-4',5'-MeO-8-NO₂-1-BTHI 21c führte unter den obigen Reaktionsbedingungen zu den beiden Aminen 22b und 22c. Offenbar wurde bei 21c auch das Bromatom an C(2') teilweise abhydrogenolysiert. Die Reaktion war nach Aufnahme von 4 Moläquivalenten H₂ gestoppt worden. Die Amine 22b und 22c konnten chromatographisch getrennt werden. Die Ausbeuten bewegten sich zwischen 67% für 22c und 92-98% für 22a, 22b und 22d. Die isolierten freien Amine 22a-22d wurden durch ihre Spektraldaten charakterisiert. In den MS-Spektren sind die M⁺-Peaks wieder sehr schwach zu erkennen, die Basispeaks treten bei m/e 161 auf (Abspaltung des Benzylteils an C(1)). Einige Signale der ¹H-NMR-Spektren sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Einige ^1H -NMR-Daten (200 MHz, CDCl_3) der 8-NH₂-1-BTHI-Derivate 22a-22d

Verbindung	H-C(6)	H-C(5) H-C(7)	Aromatische H	H-C(1)	Methoxy- gruppen	N-CH ₃
<u>22a</u>	6,98/dxd J=7&7	6,57/d 6,49/d J=7	7,35-7,15/m (5H)	3,71/dxd J=7&4	--	2,40/s (3H)
<u>22b</u>	6,96/dxd J=7,5&7,5	6,54/d 6,46/d J=7,5	6,77/s (2H) 6,66/s	3,72/teilw. verdeckt	3,82/s (3H) 3,73/s (3H)	2,45/s (3H)
<u>22c</u>	7,00/dxd J=7&7	6,60/d 6,50/d J=7	7,04/s 6,65/s	3,88/teilw. verdeckt	3,87/s (3H) 3,74/s (3H)	2,43/s (3H)
<u>22d</u>	7,02/dxd J=7,5&7,5	6,56/d J=8 (2H)	6,94/d J=8 6,66/d	3,68/dxd J=10&3	3,97/s (3H) 3,91/s (3H) 3,86/s (3H)	2,29/s (3H)

Signale mit nicht angegebenen Intensitäten sind (1H)

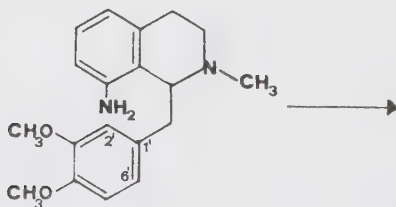
Die diastereotopen benzyllischen Protonen, welche zusammen mit den Methylenprotonen an C(3) und C(4) als Multipllett erscheinen, sind hier nicht aufgeführt.

9. Pschorr-Cyclisierung der 8-Amino-1-benzyl-2-methyl-
1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-Derivate (kurz: 8-NH₂-1-BTHI-
Derivate) 22a-22d

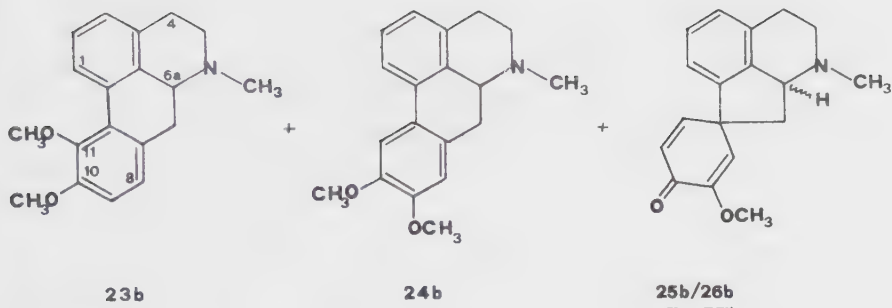
9.1. Pschorr-Cyclisierung unter konventionellen Bedingungen

Die Pschorr-Cyclisierung wurde zuerst am 8-NH₂-3',4'-MeO-1-BTHI 22b ausgeführt, da eine bevorzugte Cyclisierung an C(2') in 22b zu Apomorphin-dimethyläther 23b führen würde. Zunächst wurde die Pschorr-Cyclisierung unter konventionellen Bedingungen, d.h. in saurem Medium mit Cu₂O [80] oder mit Cu-Pulver und Aceton [49] oder in alkalischem Medium [14] durchgeführt. Dabei wurden anteilmässig unterschiedliche Gemische der zwei Apo-Regioisomeren 23b und 24b und der zwei Proapo-Stereoisomeren 25b und 26b isoliert. Die Gesamtausbeuten variierten zwischen 25 und 50%.

Diese Resultate zeigten, dass die Pschorr-Cyclisierung von 22b an drei Zentren stattfinden kann, und zwar an C(2') (zu Apomorphin-dimethyläther 23b), an C(6') (zum Aporphin 24b) sowie auch an C(1'), im letzteren Fall unter Ausbildung der zwei stereoisomeren Proaporphine 25b und 26b. Es stellte sich das Problem, wie die



22b

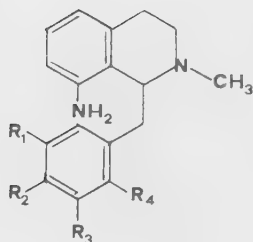


Spezifität der Cyclisierung in Richtung des Angriffes an C(2') verbessert werden kann. Dazu wurden zwei Massnahmen ins Auge gefasst: a) Einführung eines Bromatoms an C(6') (wie in 22c, aber Numerierung nach 22b), das den Angriff an Stellung 6' vermeiden dürfte; b) Versuch anderer Reaktionsbedingungen der Pschorr-Cyclisierung, die den Angriff am C-substituierten C(1') unterdrücken könnten.

Um diese Massnahmen in systematischer Weise untersuchen zu können, musste ein analytisches Verfahren gesucht werden, die verschiedenen Produkte der Pschorr-Cyclisierung schnell und quantitativ zu erfassen. Als geeignete Methode erwies sich die Gaschromatographie. Erste Voraussetzung dazu war, die diversen Produkte in reiner Form zur Verfügung zu haben, weil bei der gaschromatographischen Ausbeutebestimmung die Respons-Faktoren berücksichtigt werden müssen.

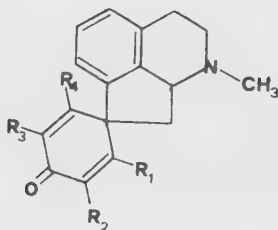
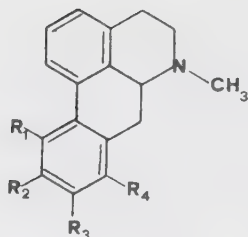
9.2. Isolierung und Charakterisierung der Pschorr-Cyclisierungsprodukte 23 - 26

Aus den Pschorr-Cyclisierungen der substituierten 8-NH₂-1-BTHI-Derivate 22a-22d wurden die folgenden Produkte isoliert: Die Produkte 23 und 24 werden kurz als Apo-Produkte, 25 und 26 als Proapo-Produkte bezeichnet.



22

- a) $R_1-R_4=H$
- b) $R_1=R_2=OCH_3$ $R_3=R_4=H$
- c) $R_1=R_2=OCH_3$ $R_3=H$ $R_4=Br$
- d) $R_2=R_3=R_4=OCH_3$ $R_1=H$



23a $R_1-R_4=H$

25b/26b $R_2=OCH_3$ $R_1=R_3=R_4=H$

23b $R_1=R_2=OCH_3$ $R_3=R_4=H$

25c/26c $R_2=OCH_3$ $R_4=Br$ $R_1=R_3=H$

24b $R_2=R_3=OCH_3$ $R_1=R_4=H$

25d/26d $R_1=R_2=OCH_3$ $R_3=R_4=H$

23c $R_1=R_2=OCH_3$ $R_3=H$ $R_4=Br$

23d $R_2=R_3=R_4=OCH_3$ $R_1=H$

Für die Isolierungsexperimente wurden die Cyclisierungen unter alkalischen Bedingungen durchgeführt, weil sich das dabei gebildete Verhältnis der Apo- und Proapo-Produkte als günstig erwies. Die Diazotisierung erfolgte bei 0-5° in 5% wässriger H_2SO_4 mit einem kleinen Ueberschuss von $NaNO_2$ -Lösung. Zur Cyclisierung wurde das gelöste Diazoniumsalz mit einem Ueberschuss $NaOAc$ während 3 Std. bei RT behandelt. Die Gemische der Apo- und Proapo-Produkte konn-

ten nach einem aufwendigen Reinigungsverfahren mittels Säulenchromatographie, präp. DC und KRD oder Kristallisation isoliert werden. Die stereoisomeren Proapo-Produkte 25c, 26c und 25d, 26d konnten rein aufgetrennt, 25b und 26b je zu 90-95% angereichert werden. Die Ausbeuten der Apo-Produkte 23a-23d, 24b variierten zwischen 25 und 50%, diejenigen der Proapo-Produkte 25b-25d und 26b-26d zwischen 1,5 und 16%.

Die spektroskopischen Daten der Apo-Produkte sind in Tabellen 6 und 8, diejenigen der Proapo-Produkte in Tabellen 7 und 9 zusammengefasst. Im IR-Spektrum erscheinen die charakteristischen (C=O)-Schwingungen der Proapo-Produkte zwischen 1660 und 1670 cm^{-1} , die (C=C)-Schwingungen zwischen 1595 und 1642 cm^{-1} . Im MS-Spektrum variieren die Fragmentierungen der Apo- und Proapo-Produkte je nach Substitutionsmuster.

Insbesondere die in Tabellen 8 und 9 mit Interpretationen aufgeführten ^1H -NMR-Daten können als überzeugender Beleg für die postulierten Strukturen gelten. Zum Vergleich geben wir hier die in der Literatur (unvollständig) beschriebenen ^1H -NMR-Daten an: für 10,11-Dimethoxyaporphin (23b): 8,28/d (J = 2 Hz, 1H); 7,18-6,91/m (4H); 3,91/s und 3,73/s (6H); 3,37-2,66/m (7H); 2,57/s (3H) [53]; für 9,10-Dimethoxyaporphin (24b): 7,51/d und 7,05/d (2H); 7,33/d (1H); 7,26/s (1H); 6,87/s (1H); 3,95/s und 3,92/s (6H); 3,7-2,3/br. (7H); 2,56/s (3H) [19e]; für 8-Br-10,11-dimethoxyaporphin (23c): 7,11/s (1H) [81].

Tabelle 6: UV-Spektren (Aethanol) der Apo-Produkte 23a-23d und 24b

Apo	Maxima in nm			
<u>23a</u>	297(2800)Sch	281(11200)Sch	269(16370)	
<u>23b</u>	305(2200)Sch	271(13510)	223(15600)	
<u>24b</u>	310(10390)	291(11080)	279(13680)	219(30240)
<u>23c</u>	308(2270)Sch	273(17220)		
<u>23d</u>	309(6430)Sch	279(15900)	224(22390)	

In der Literatur [53] sind für Apomorphin-dimethyläther (23b) Maxima bei 306(2300), 269(19000), 216(47000) nm beschrieben.

Tabelle 7: UV-Spektren (Aethanol) der Proapo-Produkte 25b-25d und 26b-26d

Proapo	Maxima in nm			
<u>25b</u> a)	281(3220)Sch	250(8720)Sch		
<u>26b</u> b)	238(3350)Sch	219(7350)Sch		
<u>25c</u>	301(2420)Sch	255(15320)	232(14640)	
<u>26c</u>	299(2220)Sch	253(14740)		
<u>25d</u>	290(3340)Sch	267(3920)Sch	206(20230)	
<u>26d</u>	298(3950)			

a) nach GC 97% rein

b) nach GC 92% rein

Tabelle 8: ^1H -NMR-Spektren (200 MHz, CDCl_3) der Apo-Produkte
23a-23d und 24b

Apo-Produkt	H-C(1)	H-C(2)	H-C(3)	H- oder CH ₃ O- an				H _{eq} -C(7)	H _{eq} -C(4) H _{ax} -C(5) H-C(6a)	H _{eq} -C(5)	H _{ax} -C(4)	H _{ax} -C(7)	N-CH ₃
				C(8)	C(9)	C(10)	C(11)						
<u>23a</u>	7,56/d J=8	1H, unter 7,4-7,2/m	7,06/d J=8	3H unter 7,4-7,2/m			7,71/d J=8	3,3-3,0/m (4H)		2,8-2,4/m (3H)			2,54/s (3H)
<u>23b</u>	8,25/d J=8	7,26/dxd J=7,5&7,5	7,10/d J=7,5	6,84/d 7,01/d J=8		3,90/s (3H)	3,70/s (3H)	3,35-3,0/m (4H)		2,78/dxd J=14&4	2,65-2,45/m (2H)		2,57/s (3H)
<u>24b</u>	7,50/d J=8	7,26dxd J=8&8	7,06/d J=8	6,82/s (1H)	3,96/s (3H)	3,94/s (3H)	7,27/s (1H)	3,35-3,0/m (4H)		2,77/dxd J=15&4	2,75-2,45/m (2H)		2,58/s (3H)
<u>23c</u>	8,18/d J=8	7,27dxd J=8&8	7,14/d J=8	--	7,10/s (1H)	3,91/s (3H)	3,68/s (3H)	3,61/dxd 15&4	3,3-3,0/m (3H)	2,78/dxd J=14&4	2,57/dxdxd J=12&12&4	2,31/dxd J=15&14	2,60/s (3H)
<u>23d</u>	7,50/d J=8	7,26/dxd J=8&8	7,09/d J=8	3,95/s (3H)	3,93/s (3H)	3,88/s (3H)	7,10/s (1H)	3,66/dxd J=15&4	3,3-3,0/m (3H)	2,78/dxd J=14&4	2,55/dxdxd J=12&12&4	2,28/dxd J=15&14	2,60/s (3H)

Tabelle 9: ^1H -NMR-Spektren (200 MHz, CDCl_3) der Proapo-Produkte
25b-25d und 26b-26d

Proapo-Produkt	H-C(1)	H-C(2)	H-C(3)	H- oder $\text{CH}_3\text{O-}$ an				H-C(6a)	H-C(4) 2H-C(5)	H-C(7)	H-C(4)	H-C(7)	$\text{CH}_3\text{-N}$
				C(8)	C(9)	C(11)	C(12)						
25b a)	6,77/d J=8	7,19/dxd J=8&8	7,06/d J=8	5,99/d J=2,5	3,64/s (3H)	6,46/d J=10	6,81/dxd J=10&2,5	um 3,7-3,6 verdeckt	3,2-2,85/m (3H)	2,49/dxd J=12&6	2,65-2,55 (1H)teilw. verdeckt	2,31/dxd J=12&11	2,44/s (3H)
26b b)	6,82/d J=8	7,17/dxd J=8&8	7,06/d J=8	5,72/d J=2	3,70/s (3H)	6,24/d J=10	7,03/dxd J=10&2	3,55/dxd J=11&6	3,2-2,85/m (3H)	2,6-2,55/m (2H)		2,28/dxd J=12&11	2,46/s (3H)
25c	7,10/d J=8	7,22/dxd J=8&8	6,75/d J=8	6,10/s (1H)	3,62/s (3H)	6,91/s (1H)	--	um 3,7-3,5 verdeckt	3,3 -	2,3/m (6H)			2,41/s (3H)
26c	7,12/d J=8	7,22/dxd J=8&8	6,90/d J=8	5,80/s (1H)	3,61/s (3H)	6,75/s (1H)	--	3,93/dxd J=9&7	3,3-2,9/m (3H)	2,78/dxd J=13&7	2,7-2,5/m (1H)	2,35/dxd J=13&9	2,41/s (3H)
25d	7,04/d J=8	7,16/dxd J=8&8	6,77/d J=8	3,94/s (3H)	3,80/s (3H)	6,13/d J=10	6,73/d J=10	3,51/dxd J=10&7	3,25-2,8/m (3H)	2,66/dxd J=11&10	2,65- 2,45/m (1H)	2,39/dxd J=11&7	2,40/s (3H)
26d	7,06/d J=8	7,16/dxd J=8&8	6,76/d J=8	3,84/s (3H)	3,75/s (3H)	6,23/s J=10	6,40/d J=10	3,69/dxd J=10&7	3,2-2,7/m (3H)	2,7-2,5/m (2H)		2,15/dxd J=13&10	2,40/s (3H)

a) aus einem 360 MHz-Spektrum eines 2:1-Gemisches von 25b:26b

b) aus einem 360 MHz-Spektrum eines 3:1-Gemisches von 26b:25b

Signale mit nicht angegebenen Intensitäten sind (1H)

9.3. Reaktionsoptimierung und quantitative Erfassung der Cyclisierungsprodukte

Anhand der isolierten Apo-Produkte 23a-23d und 24b und Proapo-Stereoisomeren 25b-25d und 26b-26d wurden die gaschromatographischen Respons-Faktoren bestimmt. Unter deren Berücksichtigung liessen sich die Ausbeuten der Pschorr-Produkte durch quantitative Gaschromatographie ermitteln.

Auf der Suche nach einer Optimierung wurden die Bedingungen der Pschorr-Cyclisierung variiert. Eine der Variationen ist die Verwendung: von keinem Katalysator, von Cu-Pulver (Cu^0) oder Cu_2O (Cu(I)) nach bekannten Verfahren [49, 80], oder dann von den hier erstmals versuchten Pd/Kohle (Pd^0), Pd(II)-acetat (Pd(II)) und Zr-Suspension in Methanol (Zr^0). Eine andere Variation ist diejenige des Reaktionsvorgehens: Bei Methode A wurde die diazotisierte Lösung mit einer wässrigen NaOAc-Lösung behandelt, bei Methode B wurde die diazotisierte Lösung zu einer verdünnten H_2SO_4 -Lösung zugegeben, bei Methode C wurde zur diazotisierten Lösung Aceton zugegeben und das Gemisch unter Rückfluss erhitzt, und bei Methode D wurde die diazotisierte Lösung mit Wasser verdünnt, zu einer 30-fachen (im Vergleich mit Methode C) Menge Aceton zugegeben und am Rückfluss erhitzt. In Tabelle 10 sind die Ausbeuten der jeweils 3-4 Cyclisierungsprodukte eingetragen, welche mit den verschiedenen Methoden (mit und ohne Katalysator) aus den angegebenen Edukten erhalten wurden. Die Wiederholungen einiger ausgewählter Reaktionen zeigten, dass gelegentlich (maximal) 10-15% Variationen in den Ausbeuten auftraten. Diese sind nicht auf gaschromatographisch-analytische Methoden zurückzuführen, da mehrere Einspritzungen von Gemischen der gleichen Reaktionen zu verschiedenen Zeiten einen mittleren Fehler von nur 0,5% ergaben.

Tabelle 10: Produktverteilung bei Pschorr-Cyclisierungen
(die Zahlen bedeuten % Ausbeuten)von 8-NH₂-1-BTHI-Derivaten unter verschiedenen Bedingungen

Edukt	22a	22b					22c				22d			
Produkt Bedingungen	Apo 23a	Apo 24b	Apo 23b	Proapo 25b	Proap 26b	Gesamt- ausbeute	Apo 23c	Proapo 25c	Proapo 26c	Gesamt- ausbeute	Apo 23d	Proapo 25d	Proapo 26d	Gesamt- ausbeute
<u>Methode A</u> (wässrig-alkalisch)														
ohne Katalysator	35	30	15	6	6	57	35	31	6	72	33	20	5	58
Cu ⁰											33	19	13	65
Cu ⁰	40	43	15	4	6	68	36	38	12	86	30	21	14	65
Cu ⁰											32	23	14	69
Cu ⁰ a)											25	24	10	59
Pd(II)	34	37	14	4	10	65	30	30	6	66	31	21	5	57
Zr ⁰	42	28	10	4	5	47	32	32	7	71	33	22	5	60
<u>Methode B</u> (wässrig-sauer)														
ohne Katalysator	47	50	12	3	-	65	20	28	20	68	28	-	-	28
Cu(I)	41	29	12	12	6	59	28	34	8	70	22	17	11	50
Pd(II)	35	41	10	2	2	55	31	34	9	74	32	26	8	66
Pd(II)							33				16		4	53
<u>Methode C</u> (sauer-Aceton)														
ohne Katalysator	36	45	9	13	-	57	20	32	23	75	24	4	16	44
Cu ⁰	37										24	13	10	47
Cu ⁰	48	37	10	13	-	60	21	33	6	60	32	14	11	57
Cu ⁰	44										26	14	11	51
Cu ⁰ b)											32	18	10	60
Pd ⁰	47	51	10	4	-	65	23	33	23	79	27	11	4	42
Pd(II)	46	42	8	3	-	53	15	21	29	65	30	24	6	60
Zr ⁰							21	34	33	88				
Zr ⁰	46	36	8	4	-	50	24	39	26	89	37	26	9	72
<u>Methode D</u> (sauer-Aceton)														
Cu ⁰							23	23	7	53	29	18	15	62
							39	41	-	80				
Zr ⁰							22	32	24	78				

a), b) siehe Rückseite

- a) zur diazotisierten Lösung wurde eine ca. 26-fach verdünnte NaOAc-Lösung (i. Vergleich zu den anderen Experimenten der Methode A) gegeben.
- b) die diazotisierte Lösung wurde zu einer ca. 30-fachen Menge Aceton (i. Vergleich zu den anderen Experimenten der Methode C) gegeben.

9.4. Diskussion der Ergebnisse der systematischen Untersuchung der Pschorr-Cyclisierung

Aus den in Tabelle 10 aufgeführten Resultaten können folgende Schlüsse gezogen werden:

A. Gesamtausbeute. Die Gesamtausbeuten (Apo- plus Proapo-Produkte) der "umgekehrten" Pschorr-Cyclisierung sind offenbar vom Substitutionsmuster im Ring D abhängig. Mit dem 2'-Brom-4'-5'-dimethoxy-Substitutionsmuster von 8-NH₂-2'-Br-4',5'-MeO-1-BTHI 22c wurden nach allen vier Methoden die besten Gesamtausbeuten erzielt. So ergab Methode A mit Cu⁰ bzw. mit Zr⁰ oder Pd⁰ als Katalysator 86% bzw. 89 oder 79% Ausbeuten. Mit dem 2',3',4'-Trimethoxy-Substitutionsmuster von 8-NH₂-2',3',4'-MeO-1-BTHI 22d lieferte die Cyclisierung nach Methode A mit Cu⁰ 69% und nach Methode C mit Zr⁰ 72% Gesamtausbeute. Das 3',4'-Dimethoxy-Substitutionsmuster von 8-NH₂-3',4'-MeO-1-BTHI 22b führte zu schlechteren Gesamtausbeuten.

B. Verhältnis der Apo:Proapo-Produkte. Das Verhältnis von Apo- zu Proapo-Produkten liegt bei der Cyclisierung von 8-NH₂-3',4'-MeO-1-BTHI 22b ganz auf der Seite der Apo-Produkte 10,11-MeO-Apo 23b und 9,10-MeO-Apo 24b, und zwar nach allen vier Methoden und unabhängig vom Katalysator. Bei den Cyclisierungen der beiden anderen 8-NH₂-1-BTHI-Derivate 22c und 22d überwiegen die Proapo-Produkte. Auffallend ist, dass bei 8-NH₂-2',3',4'-MeO-1-BTHI 22d nach Methode B ohne Katalysator nur das 8,9,10-MeO-Apo 23d (und kein Proapo-Produkt) erhalten wurde.*

C. Verhältnis der regioisomeren Apo-Produkte. Die Cyclisierung von 8-NH₂-3',4'-MeO-1-BTHI 22b ergab mit allen Methoden und allen untersuchten Kata-

* Da diese Reaktion als einzige bei Methode B unter erhöhter Temperatur durchgeführt wurde, vermuten wir, dass Proapo-Produkte wohl entstehen, sich jedoch nachträglich wieder zersetzen.

lysatoren mehr 9,10-MeO-Apo 24b als 10,11-MeO-Apo 23b. Die bevorzugte Bildung von 24b (im Vergleich zu 23b) könnte auf einen sterisch-abstossenden Effekt der 3'-Methoxygruppe zurückzuführen sein, der den Ringschluss an C(2') (im Vergleich zu C(6')) behindert.

Eine Zusammenfassung der Hauptergebnisse findet der Leser im Kapitel E nach dem Experimentellen Teil.

D. EXPERIMENTELLER TEIL

1. Allgemeines

1.1. Analytische Dünnschichtchromatographie (anal. DC)

Schichten: DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ Merck 5 x 20 cm, Schichtdicke 0,25 mm.

Erkennungsmethoden: Das Trennresultat wurde entweder unter der UV.-Lampe ($\lambda = 254\text{nm}$) oder durch Besprühen mit wässriger Kaliumiodoplatinatlösung (5 ml 5proz. H₂PtCl₆-Lösung und 45 ml 10proz. KI-Lösung in H₂O verdünnt mit 100 ml H₂O) sichtbar gemacht.

Die Beschreibung: anal. DC (Schicht, Laufmittel): Rf-Wert (Verbindung).

1.2. Präparative Dünnschichtchromatographie (präp. DC)

Schichten: Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ Merck 20 x 20 cm, Schichtdicke 2 mm. Effektive Trennstrecke ca. 18 cm. Erkennungsmethode und Beschreibung wie bei 1.1.

1.3. Präparative Hochdruckflüssigchromatographie (präp. HPLC)

Du Pont Mod. 830 mit UV-Detektor (254nm). Säule: Lichrosorb SI 60/7.

1.4. Gaschromatographie (anal. GC)

Hewlett-Packard Mod. 5880A mit FID; Einlasssplitverhältnis ca. 1:100; 12m x 0,2 mm, Quarzglas WCOT-Säule; Ofentemperatur 50°, 2 Min. isotherm, 12°/Min. bis 86°, 9°/Min. bis 185°, 6°/Min. bis 250°; 35 cm/sec H₂.

1.5. Spektroskopische Daten

Elektronenspektren (Beckmann Acta III oder Kontron Uvikon 810): UV. (Lösungsmittel): Wellenlänge der Maxima (Max.) oder Schultern (Sch.) in nm/molare Extinktion ϵ .

Infrarotspektren (Perkin-Elmer 257): IR. (Medium): Wellenzahlen in cm^{-1} Intensität: s = stark, m = mittel, w : schwach, br. = breit (Interpretation). Es sind alle deutlich erkennbaren Banden von $3600 - 1500 \text{ cm}^{-1}$ sowie alle Banden mit mindestens mittlerer Intensität von $1500 - 700 \text{ cm}^{-1}$ aufgeführt.

Protonenresonanzspektren (Varian EM-360, HA-100, XL-200, Brucker HX-360: ^1H -NMR. (Frequenz, Lösungsmittel): δ -Werte in ppm (Tetramethylsilan = 0)/Multiplizität als s = Singlett, d = Dublett, t = Triplett, m = Multipllett (angegeben als δ -Bereich), br. = breit, Kopplungskonstanten J in Hz, aus dem Integral abgeleitete Protonenzahl (Interpretation).

Massenspektren (CEC Spektrometer Typ 21-100b oder Varian MAT 711): MS. (eV): Masse des Ions m/e/Intensität in % des Basispeaks (Interpretation ohne Ladung), erwähnt sind nur Fragment-Ionen mit einer Intensität 10% sowie die Molekularionen und schwächere Peaks dort, wo ihnen eine Signifikanz beigemessen wird. Da bis auf die durch Angabe der m/e-Werte auf 4 Stellen hinter dem Komma bezeichneten Ionen keine Hochauflösung gemacht wurde, sind die meisten Fragmentinterpretationen hypothetischer Natur.

1.6. Sonstige Angaben

Die Smp. wurden auf einem Mettler-Schmelzpunkttisch (FP. 52) mit Mikroskop bestimmt und sind korrigiert. Die Elementaranalysen und IR-Spektren stammen aus unserem Mikrolaboratorium (Leitung H. Frohofer¹⁾). Die 100 und 200 MHz ^1H -NMR-Spektren

1) Dem Genannten und seinen Mitarbeitern möchte ich für diese Messungen herzlich danken.

wurden im Kernresonanz-Laboratorium unseres Institutes (Leitung Prof. W. v. Philipsborn¹⁾), die 360 MHz-¹H-NMR-Spektren bei der Firma Spektro*Spin¹⁾ in Fällanden aufgenommen. Die MS-Spektren wurden im Laboratorium für Massenspektroskopie unseres Institutes (Leitung Prof. M. Hesse¹⁾) gemessen.

2. 2-Benzoyl-5-brom-1-cyano-8-nitro-1,2-dihydroisochinolin (5)

Zu einer Zweiphasensuspension von 1,0 g (3,95 mmol) 5-Brom-8-nitro-isochinolin (4) [82] in 5 ml CH₂Cl₂, 580 mg (8,85 mmol) KCN und 2 mg (0,009 mmol) Triäthylbenzylammoniumchlorid in 2 ml Wasser wurde während 2 Std. 1,1 g (7,9 mmol) Benzoylchlorid getropft. Das orange Gemisch wurde mit 10 ml CH₂Cl₂ verdünnt und nacheinander mit je 30 ml 1N HCl, Wasser, 5proz. Na₂CO₃-Lösung und Wasser gewaschen. Trocknen der organischen Phasen über Na₂SO₄ und Einengen ergab 2,2 g Rückstand, welcher nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Toluol/Essigester 9:1) und präp. DC (Kieselgel, Toluol/Essigester 9:1) zwei Fraktionen lieferte: a) R_f=0,47: 582 mg (38%) Reissert-Verbindung 5. Umkristallisation aus C₂H₅OH ergab 395 mg (26%) analysenreines 5 vom Smp. 162-163°. -IR. (CHCl₃): 1685m (C=O); 1628m (C=C); 1535m (NO₂); 1345s (NO₂). -¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 7,94/d und 7,74/d (J=8, 2H, H-C(6), H-C(7)); 7,47/s (5H, Benzoyl); 7,38/d (J=1, 1H, H-C(1)); 6,83/dxd (J=8 & 1, 1H, H-C(3)); 6,45/d (J=8, 1H, H-C(4)). - MS. (70 eV): 385,383(3,M); 263,261(2); 105(100); 77(24).

C ₁₇ H ₁₀ BrN ₃ O ₃	Ber.	C	53,14	H	2,62	N	10,94%
(384,20)	Gef.	C	53,10	H	2,59	N	10,81%

b) R_f=0,32: 310 mg (31%) Edukt 4, ¹H-NMR-Spektrum identisch mit authentischem 4.

1) Den Genannten und ihren Mitarbeitern möchte ich für diese Messungen herzlich danken.

3. 2-Benzoyl-1-benzyl-5-brom-1-cyano-8-nitro-1,2-dihydroiso-
chinolin (6)

Unter Stickstoff wurde zu einer grün-gelben Lösung von 450 mg (1,17 mmol) 2-Benzoyl-5-brom-1-cyano-8-nitro-1,2-dihydroisochinolin (5) und 240mg (1,4 mmol) Benzylbromid (16a) in 25 ml DMF eine Suspension von 113 mg (2,35 mmol) 55 proz. NaH-Disperion (in Mineralöl, zuvor zweimal mit 5 ml Toluol und einmal mit 5 ml DMF gewaschen) gegeben. Nach 3 Std. Rühren bei RT. wurde die schwarze Suspension mit 40 ml Wasser verdünnt und zweimal mit 60 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Trocknen der organischen Phasen über Na_2SO_4 ergab nach Eindampfen 665 mg schwarzes Rohprodukt, welches nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Toluol/Essigester 9:1) 280 mg (50%) 6, einen nicht umkristallisierbaren schaumstoffartigen Festkörper lieferte. - IR. (KBr): 1685m (C=O); 1640m (C=C); 1535s (NO_2); 1450m; 1325s (NO_2); 1270s. - ^1H -NMR. (60 MHz, CDCl_3): 7,5-6,7/m mit 7,03/s (12H, H-C(6), H-C(7) 2 x C_6H_5); 6,16/d und 5,40/d (J=8, 2H, H-C(3), H-C(4)); 4,18/d und 3,92/d (J=14, 2H, benzyl- CH_2). - MS. (70 eV): 475,473 (sehr schwach, M); 445,443(<1); 384,382(5); 105(100).

4. 2-Benzoyl-1-(2'-brom-4',5'-dimethoxybenzyl)-5-brom-1-cyano-
8-nitro-1,2-dihydroisochinolin (7)

Unter Stickstoff wurde zu einer gelb-grünen Lösung von 1,5 g (3,9 mmol) 2-Benzoyl-5-brom-1-cyano-8-nitro-1,2-dihydroisochinolin (5) und 1,45 g (4,68 mmol) 2-Brom-4,5-dimethoxybenzylbromid (16c) in 75 ml DMF eine Suspension von 375 mg (7,8 mmol) 55 proz. NaH-Dispersion (in Mineralöl, zweimal mit 20 ml Toluol, einmal mit 20 ml DMF gewaschen) zugegeben. Nach 3 Std. Rühren bei RT. wurde die schwarze Suspension mit 100 ml Wasser verdünnt und dreimal mit 100 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Trocknen und Einengen der organischen Phase ergab 2,0 g eines schwarzen Rückstandes, welcher nach Vorreinigung durch Säulenchromatographie

(Kieselgel, Toluol/Essigester 9:1) neben einer Mischfraktion 480 mg (20%) kristallines 7 ergab. Durch Auftrennen der Mischfraktion mit präp. DC (Kieselgel, Toluol/Essigester 9:1) konnten zwei weitere Fraktionen erhalten werden: a) $R_f=0,47$: 210 mg (15%) 2'-Brom-4'5'-dimethoxybenzyl-benzoat (8) als violette Kristallisation, das nach Umkristallisation aus Petroläther/Essigester 150 mg (11%) 8 als rosarote lange Nadeln vom Smp. 87° ergab. - IR. (KBr): 1725s (C=O); 1600m; 1520m; 1350m; 710s. - $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, CDCl_3): 8,1-7,9/m (2H, H-C(2), H-C(6)); 7,6-7,2/m (3H, H-C(3), H-C(4), H-C(5)); 7,02/s und 7,00/s (2H, H-C(2'), H-C(5')); 5,32/s (2H, 2H-benzyl- CH_2); 3,82/s (6H, 2 x CH_3O). - MS. (70 eV): 271(45 M-Br); 231,229(20); 149(16); 105(100); 77(27). - b) $R_f=0,32$: 350 mg (15%) 7, Smp. 241-245 $^{\circ}$. - IR. (KBr): 1690m (C=O); 1640m (C=C); 1538s (NO_2); 1535m (NO_2); 1265s. - $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, CDCl_3): 7,70/d und 7,26/d (J=8, 2H, H-C(6), H-C(7)); 7,7-7,3/m (5H, C_6H_5); 6,77/s und 6,40/s (2H, H-C(2'), H-C(5')); 6,47/d und 5,63/d (J=9, 2H, H-C(3), H-C(4)); 4,30/d und 4,03/d (J=14, 2H, benzyl- CH_2); 3,70/s (3H, CH_3O); 3,50/s (3H, CH_3O). - MS. (70 eV) : 615,613,611 (sehr schwach, M); 350,348(0,4); 256(1), 231,229(1,4); 105(100).

$\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_5$:	Ber.	C 50,92	H 3,12	N 6,85%
(613,28)	Gef.	C 49,45	H 2,91	N 6,40%

5. Versuch zur Herstellung von 1-Benzyl-5-brom-8-nitroisochinolin (9)

Eine Suspension von 1,0 g des Rohproduktes aus der Herstellung von 6 wurde in 25 ml 10proz. NaOH-Lösung und 25 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ während drei Std. unter Rühren rückflusiert. Nach Einengen wurde der Rückstand in 70 ml CH_2Cl_2 aufgenommen, mit 100 ml 1N HCl-Lösung extrahiert, die wässrige Phase mit konz. NH_4OH -Lösung auf pH 8-10 gebracht, mit 100 ml CH_2Cl_2 zweimal extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand bestand nach anal. DC ($\text{CHCl}_3/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 9:1) aus einem komplexen Gemisch, das nicht weiter untersucht wurde.

6. Versuch zur Herstellung von 1-(2'-Brom-4',5'-dimethoxybenzyl)-5-brom-8-nitroisochinolin (10)

Eine Suspension von 200 mg (0,33 mmol) 2-Benzoyl-1-(2'-brom-4',5'-dimethoxybenzyl)-5-brom-1-cyano-8-nitro-1,2-dihydroisochinolin (7) in 6 ml C_2H_5OH /5proz. wässriger NaOH-Lösung (4:1) wurde während 70 Min. rückflusiert. Nach Einengen des Reaktionsgemisches wurde der Rückstand in 10 ml CH_2Cl_2 aufgenommen, mit 10 ml 1N HCl-Lösung extrahiert, die wässrige Phase mit konz. NH_4OH -Lösung auf pH 8-10 gebracht, zweimal mit 15 ml CH_2Cl_2 extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Der Rückstand bestand nach anal. DC ($CHCl_3/C_2H_5OH$ 9:1) aus einem komplexen Gemisch und wurde deshalb nicht weiter untersucht.

7. 5-Brom-2-methyl-8-nitro-1,2-dihydroisochinolin (12)

Zu einer Lösung von 80 mg (3,4 mmol) $NaBH_4$ und 225 mg (6,25 mmol) NaOH in 5 ml Wasser/ C_2H_5OH (8:2) wurde portionenweise 500 mg (1,14 mmol) 5-Brom-2-methyl-8-nitro-isochinolinium-p-toluolsulfonat (11a) [83] gegeben. Unter H_2 -Entwicklung bildete sich ein dunkelroter Niederschlag, welcher abfiltriert, mit wenig C_2H_5OH und Wasser gewaschen und getrocknet wurde. Ausbeute: 295 mg eines rotschwarzen Festkörpers, Smp. 108-114°, der mittels präp. DC (Kieselgel, $CHCl_3/C_2H_5OH$ 98:2 und 2 Tropfen Pyridin auf 100 ml Laufmittel) in zwei Fraktionen aufgetrennt wurde:

a) $R_f=0,65$: 236 mg (80%) 12, als dunkelrote Nadeln nach Umkristallisaton aus C_2H_5OH Smp. 112-113°. - UV. (C_2H_5OH): 360(7590); 266-260(7400). - IR. (KBr): 2955w; 2860w; 2800w; 1635m (konjugierte Enamin-(C=C)); 1517s (NO_2); 1335m (NO_2); 1290m; 1130m; 730m. 1H -NMR. (60 MHz, $CDCl_3$): 7,42/s (2H, H-C(6), H-C(7)); 6,33/d und 5,53/d (J=7,5, 2H, H-C(3), H-C(4)); 4,59/s (2H, 2H-C(1)); 2,81/s (3H, CH_3 -N). - MS. (70 eV): 270,268(11, M); 253,251(32); 223,221(66); 156(11); 142(100).

$C_{10}H_9BrN_2O_2$	Ber.	C 44,63	H 3,37	N 10,41	Br 29,69%
(269,11)	Gef.	C 45,02	H 3,68	N 10,58	Br 29,93%

b) $R_f=0,38$: 14 mg (5%) 5-Brom-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (14), nach $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum identisch mit authentischem 14 (s. Seite 76).

8. 5-Brom-2-methyl-8-nitro-1,4-dihydroisochinolinium-chlorid (13)

In eine Lösung von 500 mg (1,86 mmol) 5-Brom-2-methyl-8-nitro-1,2-dihydroisochinolin (12) in 30 ml Äther wurde HCl -Gas eingeleitet, bis sich die dunkelrote Lösung weitgehend entfärbte. Der ausgefallene gelb-braune Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet. Ausbeute: 540 mg (95%) 13 als hellbrauner Festkörper, Smp. $200-205^\circ$ (Zers., ab 105° Verfärbung), der sich nicht umkristallisieren liess. - IR. (KBr): $3460-3380\text{w}$; 1570w ; 1525m (NO_2); 1345m (NO_2); 1190w , 752w . - $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, CF_3COOH): 9,00/s br. (1H, H-C(3)); 8,30/d und 8,00/d ($J=8$, 2H, H-C(6), H-C(7)); 5,60/s br. (2H, 2H-C(1)); 4,45/s br. (2H, 2H-C(4)); 4,05/s (3H, $\text{CH}_3\text{-N}$). Das gleiche Spektrum zeigt 12 in CF_3COOH -Lösung. - MS. (70 eV): M nicht sichtbar, 269,267(8,-Cl); 253,251(13); 223,221(48); 156(8); 142(100).

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrClN}_2\text{O}_2$	Ber.	C 39,31	H 3,30	Br+Cl 37,75	N 9,17%
(305,57)	Gef.	C 37,53	H 3,46	Br+Cl 38,12	N 9,06%

9. NaCNBH_3 - Reduktion von 5-Brom-2-methyl-8-nitroisochinolinium-p-toluolsulfonat (11a), -iodid (11b) und von 5-Brom-2-methyl-8-nitro-1,2-dihydroisochinolin (12)

a) Charakterisierung der Produkte 14 und 15

Eine gerührte Suspension von 1,1 g (2,5 mmol) 11a [83] in 7,5 ml CH_3OH wurde während 20 Min. mit 0,2 g (3,19 mmol) NaCNBH_3 in kleinen Portionen versetzt. Zur orange-roten Aufschlämmung wurde 20 ml Wasser zugefügt und mit 5proz. NaOH -Lösung auf pH 8-10 gebracht. Der helle Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser

gewaschen und getrocknet, Ausbeute 605 mg beiger Festkörper. Reinigungsmittel präp. DC (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1 und 2 Tropfen Pyridin auf 100 ml Laufmittel) gab zwei Fraktionen: a) $R_f=0,5$: 288 mg (57%) $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch reines 5-Brom-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (14). Umkristallisation aus $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ergab ein analysenreines Präparat als beige Nadeln, Smp. 88-89,5°. - IR. (KBr): 2950w und 2940w; 2800w; 2770w; 1605w; 1568m (NO_2); 1525s; 1435w; 1340s (NO_2); 1180m; 825m; 750m. - $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, CDCl_3): 7,75/d und 7,54/d ($J=8$, 2H, H-C(6), H-C(7)); 3,86/s (2H, 2H-C(1)); 3,1-2,5/m (4H, 2H-C(3), 2H-C(4)); 2,48/s (3H, N- CH_3). - MS (70 eV): 272,270(2, M); 255,253(23); 225,223(53); 157(14); 144(49); 115(23); 102(21); 42(100).

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrNO}_2$ Ber. C 44,30 H 4,09 N 10,33 Br 29,47%
(271,11) Gef. C 44,65 H 4,36 N 10,66 Br 29,91%

b) $R_f=0,72$: 259 mg (43%) $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch reines 5-Brom-3-cyano-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (15). Umkristallisation aus $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ergab helle Nadeln, Smp. 145-149°. IR. (KBr): 2965s; 2820w; 1600m; 1562m (NO_2); 1520s; 1345s (NO_2). $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz, CDCl_3): 7,12/d und 6,79/d ($J=8$, 2H, H-C(6), H-C(7)); 3,69/s br. (2H, 2H-C(1)); 2,96/dxd ($J=6$ & 3, 1H, H-C(3)); 2,6-2,4/m (2H, 2H-C(4)); 1,90/s (3H, CH_3 -N). MS. - (70 eV): 297,295(3, M); 280,278(65); 250,248(100); 223,221(12); 169(9); 142(18); 102(12).

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}_2$ Ber. C 44,62 H 3,40 N 14,19 Br 26,98%
(297,13) Gef. C 44,52 H 3,64 N 14,25 Br 27,23%

5-Brom-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (14)

Zu einer Lösung von 4,9 g (16,9 mmol) $\text{NiNO}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ in 25 ml CH_3OH wurden 5,0 g (11,25 mmol) 5-Brom-2-methyl-8-nitro-isochinolinium-p-toluolsulfonat (11a) gegeben und die Suspension unter Rühren portionenweise mit 1,42 g (22,5 mmol) NaCNBH_3 versetzt. Nach 30 Min. wurden 100 ml Wasser zugefügt und mit 5proz. NaOH-Lösung auf pH 8-10 gebracht. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, getrocknet und danach mehrmals mit Benzol

ausgezogen. Die vereinigten Benzolextrakte wurden gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Ausbeute 2,87 g (99%) 14 als beige-braune Nadeln, Smp. 85,7-89°, nach ^1H -NMR-Spektrum identisch mit authentischem 14 (s.Seite 76), Reinheit 95%. Unter Lichteinwirkung tritt eine rote Verfärbung der Kristalle ein.

5-Brom-3-cyano-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (15)

Zu einer Lösung von 100 mg (0,37 mmol) 5-Brom-2-methyl-8-nitro-1,2-dihydroisochinolin (12) in 7 ml 3proz. Lösung von HCl in CH_3OH wurden 120 mg (1,85 mmol) KCN gegeben. Nach 2 Std. Rühren wurde 20 ml Wasser zugegeben, mit 5proz. NaOH-Lösung auf pH 8-10 gebracht, das ausgefallene Produkt abfiltriert, mit Wasser nachgewaschen und getrocknet, Ausbeute: 51 mg (47%) 15. Umkristallisation aus $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ergab helle Nadeln vom Smp. 145-149°, deren ^1H -NMR-Spektrum identisch mit dem des authentischen 15 (s.Seite 76) war.

b) Einfluss der Reaktionsbedingungen

Die Reduktion von 11a [83], des Iodids 11b [84] und von 12 mit NaCNBH_3 führte je nach Reaktionsbedingungen zu unterschiedlichen Verhältnissen der Produkte 14 und 15. Sie sind in Tabelle 1 (Seite 48) zusammengefasst. Zur Durchführung der Experimente wurde jeweils in der angegebenen Menge des Lösungsmittels entweder 1 mmol des Eduktes (11 oder 12) oder von NaCNBH_3 (1,27-2 mmol) - in einigen Fällen zusammen mit einem Abfangreagens - vorgelegt und der andere Reaktant unter Rühren portionenweise innert 5-10 Min. zugegeben. Dann wurde noch 10-20 Min. bei RT gerührt, mit 15-20 ml Wasser versetzt, mit 5proz. NaOH-Lösung auf pH 8-10 gebracht, der helle Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen, gut getrocknet und gewogen. Das Verhältnis von 14:15 wurde anhand der relativen Intensitäten der N-Methyl-Signale von 14 und 15 in den 60 MHz ^1H -NMR-Spektren der Rohprodukte bestimmt.

10. Herstellung der Benzylbromide (16b-16d)

Allgemeine Vorschrift: Eine Lösung oder Suspension eines Benzylalkohols in Aether wurde unter gutem Rühren portionenweise mit 48proz. wässrigem HBr versetzt und das Zweiphasengemisch bei RT. heftig gerührt. Zur Aufarbeitung wurde zunächst Wasser zugegeben, dann die Aetherphase abgetrennt und die Wasserphase mehrmals mit Aether extrahiert, die vereinigten Aetherphasen viermal mit Wasser und dreimal mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das als Öl oder kristalline Masse verbleibende Benzylbromid 16 wurde jeweils ohne Reinigung direkt zur weiteren Reaktion verwendet.

3,4-Dimethoxybenzylbromid (16b): Aus 8,0 g (47,6 mmol) 3,4-Dimethoxybenzylalkohol, 50 ml Aether und 30 ml 48proz. wässrigem HBr wurden nach 30 Min. Rühren 8,73 g (80%) 16b (Reinheit nach $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum 80-90%) als gelbliches Öl erhalten (Lit. [76] Smp. 59°). Wegen schneller Zersetzung wurde diese Verbindung unmittelbar vor ihrer Weiterverarbeitung frisch hergestellt. - $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, CDCl_3): 7,05-6,55/m (3H, H-C(2), H-C(5), H-C(6)); 4,45/s (2H, benzyl- CH_2); 3,87/s (6H, 2 x CH_3O).

2-Brom-4,5-dimethoxybenzylbromid (16c): Aus 6,18 g (25 mmol) 2-Brom-4,5-dimethoxybenzylalkohol, 50 ml Aether und 50 ml 48proz. wässr. HBr wurden nach 5 Std. Rühren 7,43 g (96%) 16c als farblose lange Nadeln vom Smp. $83-85,5^\circ$ (Lit. [78] Smp. 83°) erhalten. - IR. (KBr): 2965w; 2940w; 2845w; 1600w; 1505m; 1262m; 1227m; 1168m; 1030m. - $^1\text{H-NMR}$. (200 MHz, CDCl_3): 7,02/s und 6,93/s (2H, H-C(3), H-C(6)); 4,58/s (2H, benzyl- CH_2); 3,87/s und 3,85/s (6H, 2 x CH_3O). - MS. (70 eV): 312,310,308(14, M); 231,229(100, M - Br).

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{O}_2$	Ber.	C 34,87	H 3,25	Br 51,55%
(310,00)	Gef.	C 35,31	H 3,19	Br 52,50%

2,3,4-Trimethoxybenzylbromid (16d): Aus 5 ml (29,8 mmol) 2,3,4-Tri-methoxybenzylalkohol, 120 ml Aether und 60 ml 48proz. wässr. HBr wurden nach 15 Min. Rühren 7,86 g (99%) 16d ¹H-NMR-spektroskopisch reines gelbes Öl erhalten. - IR. (Film): 2940m; 2840m; 1600m; 1500s; 1470s. - ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 7,03/d und 6,62/d (J=8, 2H, H-C(5), H-C(6)); 4,50/s (2H, benzyl-CH₂); 3,98/s, 3,83/s und 3,78/s (9H, 3 x CH₃O). MS: (70 eV): 262,260(4, M); 181(100, M - Br); 166(45); 136(17); 91(18).

11. Herstellung der 2-Benzyl-5-brom-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinium-Salze 17a-17d

Allgemeine Vorschrift: Unter Rühren wurde in eine Lösung von 5-Brom-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (14) in Benzol ein Benzylbromid 16 eingetragen. Das nach kurzer Zeit ausfallende Salz wurde nach 10 Std. Rühren abfiltriert, mit Aceton und Aether gewaschen und getrocknet und aus C₂H₅OH umkristallisiert.

2-Benzyl-5-brom-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinoliniumbromid (17a): siehe [86].

2-(3',4'-Dimethoxybenzyl)-5-brom-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinoliniumbromid (17b): Aus 6,72 g (24,8 mmol) 14 und 8,42 g (36,4 mmol) 16b in 80 ml Benzol. Ausbeute: 9,5 g (76%) 17b, Smp. 185-186⁰. - IR. (KBr): 3440-3360w; 2960w; 2920w; 1520s (NO₂); 1345m (NO₂); 1270s; 1145m. - ¹H-NMR. (200 MHz, CDCl₃): 7,94/d und 7,80/d (J=8, 2H, H-C(6), H-C(7)); 7,47/d (J=1,5, 1H, H-C(2')); 7,27/dxd (J=8 & 1,5, 1H, H-C(6')); 6,96/d (J=8, H, H-C(5')); 5,63/d und 5,05/d (J=17, 2H, 2H-C(1)); 5,45/s (2H, benzyl-CH₂); 4,6-4,4/m, (2H, 2H-C(3)); 3,95/s und 3,91/s (6H, 2 x CH₃O); 3,4-3,1/m (2H, 2H-C(4)); 3,31/s (3H, CH₃-N). - MS (70 eV): M nicht sichtbar, 255,253(26); 225,223(47); 151(100); 107(12).

$C_{19}H_{22}Br_2N_2O_4$: Ber. C 45,44 H 4,42 Br 31,82 N 5,58%
(502,22) Gef. C 45,18 H 4,70 Br 31,23 N 5,36%

2-(2'-Brom-4',5'-dimethoxybenzyl)-5-brom-2-methyl-8-nitro-

1,2,3,4-tetrahydroisochinoliniumbromid (17c): Aus 5,9 g (21,8 mmol)

14 und 7,43 g

(24,0 mmol) 16c in 75 ml Benzol. Ausbeute: 10,5 g (83%) 17c, Smp. 218-220°. - IR. (KBr): 3440-3360w; 3010w; 2930w; 1530s (NO₂); 1345m (NO₂); 1275m; 1220m; 1175m. - ¹H-NMR: (200 MHz, CF₃COOH): 8,12/d und 7,97/d (J=8, 2H, H-C(6), H-C(7)); 7,44/s und 7,38/s (2H, H-C(3'), H-C(6')); 5,32/d und 4,98/d (J=16, 2H, 2H-C(1)); 5,07/s, br. (2H, benzyl-CH₂); 4,3-3,9/m (2H, 2H-C(3)); 4,07/s und 4,01/s (6H, 2 x CH₃O); 3,7-3,3/m (2H, 2H-C(4)); 3,28/s (3H, CH₃-N). - MS (70 eV) M nicht sichtbar; 312,310(11); 231,229(100);

$C_{19}H_{21}Br_3N_2O_4$: Ber. C 39,27 H 3,65 Br 41,25 N 4,82%
(581,12) Gef. C 39,36 H 3,50 Br 41,92 N 4,60%

2-(2',3',4'-Trimethoxybenzyl)-5-brom-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetra-

hydroisochinoliniumbromid (17d): Aus 5,95 g (21,9 mmol) 14 und

6,88 g (26,3 mmol) 16d in 75 ml

Benzol. Ausbeute: 8,54 g (73%) 17d, Smp. 215-217°. - IR. (KBr): 3440-3360w; 2980w; 2935w; 1600m; 1520s (NO₂); 1500m; 1470s; 1350s (NO₂); 1300s und 1290s; 1100s. - ¹H-NMR. (200 MHz, CDCl₃): 8,02/d und 7,87/d (J=8, 2H, H-C(6), H-C(7)); 7,58/d und 6,79/d (J=8, 2H, H-C(5'), H-C(6')); 5,39/d (J=12, 1H, H-C(1)); 5,0-4,3/m (5H, H-C(1), 2H-C(3), benzyl-CH₂); 3,90/s, 3,82/s und 3,62/s (9H, 3 x CH₃O); 3,5-3,4/m, 2H, 2H-C(4)); 3,47/s (3H, CH₃-N). - MS. (70 eV): M nicht sichtbar; 255,253(33); 225,223(51); 181(100); 161(33).

$C_{20}H_{24}Br_2N_2O_5$: Ber. C 45,13 H 4,55 N 5,26 Br 30,03%
(532,24) Gef. C 44,86 H 4,58 N 5,51 Br 28,07%

12. 2-Benzyl-5-brom-8-nitro-isochinoliniumbromid (18)

Unter Erwärmen wurden 500 mg (1,97 mmol) 5-Brom-8-nitro-isochinolin (4) in 12 ml Acetonitril gelöst und 400 mg (2,37 mmol) Benzylbromid (16a) zugegeben. Nach 5,5 Tagen Stehenlassen wurde das Lösungsmittel eingedampft, der kristalline Rückstand mehrmals mit Aether gewaschen und getrocknet. Ausbeute 650 mg (78%) 18, als gelbe Kristalle, Smp. 196-197°. - IR. (KBr): 3460-3000w; 3030w; 1535s (NO₂); 1512m; 1500m; 1340m (NO₂); 1272m; 718m. - ¹H-NMR. (60 MHz, CF₃COOH): 10,7/s (1H, H-C(1)); 8,97/s br. (2H, H-C(3), H-C(4)); 8,81/d und 8,61/d (J=8, 2H, H-C(6), H-C(7)); 7,57/s (5H, C₆H₅); 6,18/s (2H, benzyl-CH₂). - MS (70 eV): 289,287,285(18); 254,252(36); 224,222(27); 196,194(42); 127(52); 91(100).

C₁₆H₁₂Br₂N₂O₂ Ber. C 45,31 H 2,85 Br 37,68 N 6,61%
(424,10) Gef. C 44,95 H 2,73 Br 37,90 N 6,68%

13. 2-Benzyl-5-brom-8-nitro-1,2-dihydroisochinolin (19)

Eine Suspension von 12 mg (0,53 mmol) LiBH₄ in 10 ml THF wurde unter Rühren portionenweise mit 300 mg (0,71 mmol) 2-Benzyl-5-brom-8-nitro-isochinoliniumbromid (18) versetzt. Nach Beendigung der H₂-Entwicklung wurde mit 5 ml Aether verdünnt und 0,5 ml Wasser zugegeben. Die Reaktionslösung wurde dreimal mit 5proz. NaHCO₃-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Ausbeute: 265 mg rotes Öl, das nach Reinigung durch präp. DC (Kieselgel, CHCl₃/CH₃OH 98:2 und 2 Tropfen Pyridin auf 100 ml Laufmittel) 130 mg (50%) nicht ganz reines 19 ergab. - IR. (Film): 3080w; 3060w; 3020w; 2920w; 2840w; 1610m (C=C); 1520m (NO₂); 1340m (NO₂). ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 7,5-7,2/m (7H, H-C(6), H-C(7), C₆H₅); 6,52/d und 5,58/d (J=8, 2H, H-C(3), H-C(4)); 4,61/s (2H, 2H-C(1)); 4,20/s (2H, benzyl-CH₂).

C₁₆H₁₃BrN₂O₂ Ber. C 55,67 H 3,80 Br 23,15 N 8,12%
(345,20) Gef. C 57,45 H 4,06 Br 24,10 N 7,39%

14. Versuche zur Quaternisierung von 5-Brom-2-methyl-8-nitro-1,2-dihydroisochinolin (12)

Eine Lösung von 200 mg (0,74 mmol) 12 in 5 ml Acetonitril wurde mit 150 mg (0,88 mmol) Benzylbromid behandelt, 3 Std. bei RT stehen gelassen (dunkel) und eingeeengt. $^1\text{H-NMR}$ des viskosen Rückstandes zeigte nur breite Multiplette, aber keine identifizierbaren Signale. Ähnliche Spektren wurden auch bei der $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Verfolgung der Reaktion in CD_3OD -, CD_3DN - und CDCl_3 -Lösung erhalten.

15. Versuche zur Quaternisierung von 2-Benzyl-5-brom-8-nitro-1,2-dihydroisochinolin (19)

Eine Lösung von 190 mg (0,55 mmol) 19 in 5 ml Acetonitril wurde mit 117 mg (0,83 mmol) CH_3I behandelt, 2 Std. stehen gelassen und 0,5 Std. auf 50° erwärmt. Nach weiteren 22 Std. bei RT wurde das Reaktionsgemisch eingedampft. Der Rückstand bestand aus 210 mg eines Festkörpers, dessen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nur breite Multiplette, aber keine identifizierbaren Signale aufwies. Ähnliche nicht identifizierbare Rohprodukte wurden auch bei der versuchten Quaternisierung mit Trimethyloxoniumtetrafluoroborat in CH_2Cl_2 und p-Toluolsulfonsäuremethylester in CH_3CN erhalten.

16. Herstellung der 1-Benzyl-5-brom-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-Derivate 21a-21d (Stevens-Umlagerung)

Allgemeine Vorschrift: Eine Suspension von 55proz. NaH-Dispersion (in Mineralöl, zur Entfernung des Oels dreimal mit Toluol und einem mit Tetrahydrofuran gewaschen) und einem 2-Benzyl-5-brom-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinoliniumbromid (17) wurde in Tetrahydrofuran bei RT bis zur Be-

endigung der H_2 -Entwicklung (ca. 2-5 Std.) gerührt. Danach wurde das überschüssige NaH abfiltriert oder abzentrifugiert, das Filtrat bzw. die überstehende Lösung eingedampft, der Rückstand in 3proz. methanolischer HCl-Lösung aufgenommen, die Lösung konzentriert und das rohe Hydrochlorid (21.HCl) aus C_2H_5OH umkristallisiert.

Zur Freisetzung der Base wurde das Hydrochlorid mit einem 1:1-Gemisch von 5proz. Na_2CO_3 -Lösung und CH_2Cl_2 während 15 Min. gerührt, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und eingengt. Beim Anreiben des Rückstandes mit wenig Aether erhielt man die freie Base 21.

1-Benzyl-5-brom-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (21a):

siehe [86].

1-(3',4'-Dimethoxybenzyl)-5-brom-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (21b)

Aus 384 (16 mmol) 55proz. NaH-Dispersion in 20 ml Tetrahydrofuran und 2,0 g (4 mmol) 17b. Ausbeute (2 Ernten): 1,17 g (64%) 21b.HCl, Smp. 157-161°. Als freie Base 21b: 1,35 g (80%) als orange Plättchen, Smp. 110-111°, aus C_2H_5OH umkristallisiert. - IR (KBr): 2930w; 2830w; 1515s (NO_2); 1235m (NO_2); 1140m; 1030m. - 1H -NMR. (200 MHz, $CDCl_3$): 7,7-7,5/m (2H, H-C(6), H-C(7)); 6,85-6,65/m (3H, H-C(2'), H-C(5'), H-C(6')); 4,70/dxd (J=9 & 6, 1H, H-C(1)); 3,89/s (6H, 2 x CH_3O); 3,6-3,3/m, (1H, H-C(3)); 3,0-2,6/m (5H, H-C(3), 2H-C(4), benzyl- CH_2); 2,40/s (3H, CH_3-N). - MS. (70 eV): 421,419 (<1, M); 271/269(100); 225,223(43); 151(11); 144(19).

$C_{19}H_{21}BrN_2O_4$	Ber.	C 54,17	H 5,02	N 6,65	Br 18,97%
(421,30)	Gef.	C 54,23	H 5,07	N 6,60	Br 18,95%

1-(2'-Brom-4',5'-dimethoxybenzyl)-5-brom-2-methyl-8-nitro-

1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (21c): Aus 165 g (68,8 mmol) 55proz.

NaH-Dispersion in 90 ml

Tetrahydrofuran und 10,0 g (17,2 mmol) 17c. Ausbeute (2 Ernten):

6,54 g (71%) 21c.HCl, Smp. 214-218°. Freie Base 21c: 5,8 g (95%)

als beige Prismen, Smp. 147-152° aus CH₃OH umkristallisiert. -

IR. (KBr): 2930w; 2840w; 1520m (NO₂); 1335m (NO₂); 1260m; 1220s;

1170m. - ¹H-NMR. (200 MHz, CDCl₃): 7,62/d und 7,54/d (J=9, 2H,

H-C(6), H-C(7)); 6,96/s (1H, H-C(3')); 6,66/s (1H, H-C(6'));

4,92/dxd (J=7 & 7, 1H, H-C(1)); 3,84/s und 3,80/s (6H, 2 x CH₃O);

3,7-3,4/m (1H, H-C(3)); 3,3-2,6/m (5H, H-C(3), 2H-C(4), benzyl-CH₂);

2,46/s (3H, CH₃-N). - MS (70 eV): 502,500,498(1, M); 270,268(100);

225,223(16); 144(9).

C₁₉H₂₀Br₂N₂O₄ Ber. C 45,62 H 4,03 N 5,60 Br 31,95%

(500,20) Gef. C 45,79 H 3,92 N 5,62 Br 31,94%

1-(2',3',4'-Trimethoxybenzyl)-5-brom-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetra-

hydroisochinolin (21d): Aus 1,53 g (63,75 mmol) 55proz. NaH-

Dispersion in 80 ml Tetrahydrofuran und

8,47 g (15,9 mmol) 17d. Ausbeute (3 Ernten): 6,12 g (79%) 21d.HCl,

Smp. 194-197°.

C₂₀H₂₃BrN₂O₅.HCl Ber. C 49,25 H 4,96 N 5,75% Halogen 23,65%

(487,79) Gef. C 48,95 H 5,10 N 5,74% Halogen 23,45%

Freie Base 21d: 5 g (84%) als hellgelbe quadratische Plättchen,

Smp. 198-202° aus C₂H₅OH umkristallisiert. - IR. (CHCl₃): 2945m;

2840w; 1528s (NO₂); 1495s; 1470m; 1345m (NO₂); 1280m; 1100s.

¹H-NMR. (200 MHz, CDCl₃): 7,61/d und 7,56/d (J=8, 2H, H-C(6),

H-C(7)); 6,76/d und 6,60/d (J=8, 2H, H-C(5'), H-C(6'));

4,87/dxd (J=8 x 6, 1H, H-C(1)); 3,86/s (9H, 3 x CH₃O); 3,6-3,3/m (1H,

H-C(3)); 3,2-2,5/m (5H, H-C(3), 2H-C(4), benzyl-CH₂); 2,42/s (3H,

CH₃-N). - MS (70 eV): 452,450(1, M); 270,268(100); 225,223(20);

181(8).

17. Herstellung der 8-Amino-1-benzyl-2-methyl-1,2,3,4-tetra-
hydroisochinolin-Derivate 22a-22d

Allgemeine Vorschrift: Eine Lösung oder Suspension des 1-Benzyl-5-brom-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-Derivates 21 in CH_3OH wurde in Gegenwart von 10% Pd/Kohle unter schwachem Wasserstoffüberdruck (~ 100 mbar) bis zur Aufnahme von 4 Moläquivalenten Wasserstoff kräftig gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung heiss abfiltriert, der Katalysator mit heissem CH_3OH nachgewaschen, das Filtrat eingedampft, der Rückstand mit einem 1:1-Gemisch von 5proz. Na_2CO_3 -Lösung und CH_2Cl_2 während 15 Min. gerührt, die CH_2Cl_2 -Phase abgetrennt, über K_2CO_3 getrocknet und eingedampft. Das als Rückstand verbleibende rohe 8-Amino-1-benzyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-Derivat 22 war, mit Ausnahme von 22c, nach $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum $>95\%$ rein und wurde ohne weitere Reinigung für weitere Reaktionen verwendet.

8-Amino-1-benzyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (22a):

Aus 361 mg (1 mmol) 21a in 15 ml CH_3OH und 50 mg 10% Pd/Kohle. Ausbeute: 231 mg (92%) 22a als gelbes Öl. - IR. (CHCl_3): 3380w (NH_2); 2940m; 1640m (NH_2); 1465m. - $^1\text{H-NMR}$. (200 MHz, CDCl_3): 7,35-7,15/m (5H, C_6H_5); 6,98/dxd (J=7 & 7, 1H, H-C(6)); 6,57/d und 6,49/d (J=7, 2H, H-C(5), H-C(7)); 3,71/dxd (J=7 & 4, 1H, H-C(1)); 3,5-3,2/m (1H, H-C(3)); 3,26/s br. (2H, NH_2); 3,1-2,4/m (4H, H-C(3) 2H-C(4), benzyl- CH_2); 2,40/s (3H, CH_3 -N). - MS. (70 eV): 252(1, M); 161(100); 148(11); 130(11); 91(11).

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2$ Ber. C 80,91 H 7,99%
(252,36) Gef. C 80,64 H 7,25%

8-Amino-1-(3',4'-dimethoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-
isochinolin (22b): Aus 420 mg (1 mmol) 21b in 15 ml CH_3OH , 0,7 ml Et_3N und 50 mg 10% Pd/Kohle. Ausbeute: 306 mg (98%) 22b als gelbbraunes Öl. - IR. (Film): 3440w (NH_2); 3370m (NH_2); 2940m; 2840m; 1650m (NH_2); 1590m; 1515m; 1465m; 1265m; 1030m;

755m br. - $^1\text{H-NMR}$. (200 MHz, CDCl_3): 6,96/dxd (J=7,5 & 7,5, 1H, H-C(6)); 6,77/s (2H, H-C(5'), H-C(6')); 6,66/s (1H, H-C(2')); 6,54/d und 6,46/d (J=7,5, 2H, H-C(5), H-C(7)); 3,82/s (3H, CH_3O); 3,73/s (3H, CH_3O); 3,72/teilw. verdeckt (1H, H-C(1)); 3,4-3,2/m (3H, H-C(3), NH_2); 3,06/dxd (J=14 & 6,5, 1H) und 3,0-2,7/m (3H) und 2,6-2,4/m (1H) (2H-C(3), H-C(4), benzyl- CH_2); 2,45/s (3H, $\text{CH}_3\text{-N}$). - MS (70 eV): M nicht sichtbar, 297(<1); 201(3); 161(100); 84(8).

8-Amino-1-(2'-brom-4',5'-dimethoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetra-

hydroisochinolin (22c): Aus 4,39 g (8,78 mmol) 21c in 120 ml CH_3OH und 440 mg 10% Pd/Kohle (nach Aufnahme von 4 Moläq. H_2 abgebrochen) ergab nach anal. DC ein Gemisch, das mit Säulenchromatographie (Kieselgel, Aceton/ CH_3OH 9:1) aufgetrennt wurde. Zunächst zurückgewonnen: 290 mg (7%) 21c, nach $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum identisch mit authentischem Edukt; dann 2,3 g (67%) 22c als beiger Festkörper, nach Umkristallisation aus CH_3OH beige Prismen vom Smp. 128-129 $^\circ$; und zuletzt 694 mg (25%) 22b, nach $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum identisch mit authentischem 22b. Für 22c: IR. (KBr): 1510s; 1465m; 1260m; 1160m; 1030m; 785m. - $^1\text{H-NMR}$. (200 MHz, CDCl_3): 7,04/s (1H, H-C(3')); 7,00/dxd (J=7 & 7, 1H, H-C(6)); 6,65/s (1H, H-C(6')); 6,60/d und 6,50/d (J=7, 2H, H-C(5), H-C(7)); 3,88 teilw. verdeckt (1H, H-C(1)); 3,87/s (3H, CH_3O); 3,74/s (3H, CH_3O); 3,5/s br. (2H, NH_2); 3,5-3,3/m (1H, H-C(3)); 3,1-2,5/m (5H, H-C(3), 2H-C(4), benzyl- CH_2); 2,43/s (3H, $\text{CH}_3\text{-N}$). - MS. (70 eV): M nicht sichtbar, 297,295(1); 201(15); 161(100); 104(29); 85,83(83).

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_2$	Ber.	C 58,32	H 5,92	N 7,16	Br 20,42%
(391,32)	Gef.	C 58,62	H 5,62	N 6,85	Br 20,03%

8-Amino-1-(2',3',4'-trimethoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetra-

hydroisochinolin (22d): Aus 4,63 g (10,26 mmol) 21d in 160 ml CH_3OH , 7,75 ml Et_3N und 465 mg 10% Pd/Kohle. Ausbeute: 344 g (92%) 22d als beiges Kristallisat vom Smp. 101-102 $^\circ$. IR. (KBr): 3470m (NH_2); 3390m (NH_2); 2940m; 2850m; 1645m; 1600m; 1590m Sch.; 1500s; 1470s; 1310m; 1280m; 1095s. - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3):

7.02/dxd (J=7,5 & 7,5, 1H, H-C(6)); 6,94/d und 6,66/d (J=8, 2H, H-C(5'), H-C(6')); 6,56/d (J=8, 2H, H-C(5), H-C(7)); 4,12/s br. (2H, NH₂); 3,97/s (3H, CH₃O); 3,91/s (3H, CH₃O); 3,86/s (3H, CH₃O); 3,68/dxd (J=10 & 3, 1H, H-C(1)); 3,46/dxdxd (J=13 & 10 & 5, 1H, H-C(3)); 3,1-2,4/m (5H, H-C(3), 2H-C(4), benzyl-CH₂; 2,29/s (3H, CH₃-N). - MS. (70 eV): 342(<1, M); 162(17); 161(100).

C₂₀H₂₆N₂O₃ Ber. C 70,15 H 7,65 N 8,18%
(342,44) Gef. C 70,17 H 7,74 N 8,33%

18. Pschorr-Cyclisierungen

a) Isolierung und Charakterisierung der Produkte

Cyclisierung von 8-Amino-1-benzyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-
isochinolin (22a): Bei 0-5° wurde nach [49] zu einem Gemisch von
504 mg (2 mmol) 22a in 0,58 ml konz. H₂SO₄ und
7,7 ml Eisessig unter Rühren eine Lösung von 192 mg (2,8 mmol)
NaNO₂ in 1,4 ml Wasser getropft. Nach 45 Min. Rühren bei gleicher
Temperatur wurde zuerst Sulfaminsäure bis zum negativen Iod-Stärke-
papier-Test zugefügt, dann 870 mg (13,8 mmol) Kupferpulver [88]
und 15,4 ml Aceton zugegeben und das Gemisch 45 Min. am Rückfluss
erhitzt. Die erkaltete Lösung wurde filtriert, mit NH₄OH-Lösung
auf pH 8-10 gebracht und dreimal mit 50 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt.
Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit 100 ml Was-
ser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Nach Kugel-
rohrdestillation bei 250-300°/10⁻³ Torr wurde das gelbe Öl zur
weiteren Reinigung in 30 ml Äther gelöst, mit 3proz. methanoli-
scher HCl-Lösung versetzt und das ausgefallene weiße Hydrochlorid
aus Aceton/CH₃OH umkristallisiert. Zur Freisetzung der Base wurde
das Hydrochlorid in 50 ml eines 1:2-Gemisches von 5proz. Na₂CO₃-
Lösung und CH₂Cl₂ gerührt, die organische Phase abgetrennt über
MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Der hellgelbe ölige Rückstand be-
stand aus 230 mg (50%) Aporphin (23a) (Lit. [28b]: Hydrochlorid
Smp. 255°). - UV. (C₂H₅OH): Sch. 297(2800); Sch. 281(11200);
269(16370). - IR. (CHCl₃): 2950m; 2930m; 2300m; 1590w; 1465s;
1470m; 1370m; 1285m; 1125m. - ¹H-NMR. (200 MHz, CDCl₃): 7,71/d

(J=8, 1H, H-C(11)); 7,56/d (J=8, 1H, H-C(1)); 7,4-7,2/m (4H, H-C(2), H-C(8), H-C(9), H-C(10)); 7,06/d (J=8, 1H, H-C(3)); 3,3-3,0/m (4H, H_{eq}-C(4), H_{ax}-C(5), H-C(6a), H_{eq}-C(7)); 2,8-2,4/m (3H, H_{ax}-C(4), H_{eq}-C(5), H_{ax}-C(7)); 2,54/s (3H, CH₃-N). - MS. (70 eV): 235(41, M); 234(100); 192(46); 146(41).

C₁₇H₁₇N Ber. C 86,77 H 7,28 N 5,95%
(235,33) Gef. C 85,36 H 7,88 N 5,78%

Cyclisierung von 8-Amino-1-(3',4'-dimethoxybenzyl)-2-methyl-

1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (22b):

Bei 0-5° wurde nach [14b] zu einer gerührten Lösung von 624 mg (2 mmol) 22b in 20 ml 5proz. H₂SO₄ eine Lösung von 160 mg (2,2 mmol) NaNO₂ in 2,2 ml Wasser getropft. Bei der gleichen Temperatur wurde nach 30 Min. eine Lösung von 7,2 g (22,1 mmol) NaOAc in 15 ml Wasser zugetropft und danach 3 Std. bei RT. gerührt, die Reaktionslösung mit NH₄OH-Lösung auf pH 8-10 gebracht, dreimal mit 50 ml CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zweimal mit 100 ml Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde zuerst durch mehrmalige Säulenchromatographie (Kieselgel, unter leichtem N₂-Druck, Hexan/Aceton 9:1, 4:1, 2:1) in 4 Fraktionen aufgetrennt und jede davon mittels präp. HPLC (Essigester/CH₃OH 24:1) gereinigt.

Rf=0,40: 83 mg (14%) 10,11-Apomorphin-dimethyläther (23b) als dunkelgelbes Öl, welches nach Kugelrohrdestillation bei 200-250°/10⁻³Torr als gelbes Harz erhalten wurde. (Lit. [53]: 23b.HI Smp. 279°). - UV. (C₂H₅OH): Sch.305(2200); 271(13510); 223(15600). - IR. (CHCl₃): 2970m; 2930m; 2800w; 1490m; 1265s. ¹H-NMR. (200 MHz, CDCl₃): 8,25/d br. (J=8, 1H, H-C(1)); 7,26/dxd (J=7,5 & 7,5, 1H, H-C(2)); 7,10/d br. (J=7,5, 1H, H-C(3)); 7,01/d und 6,84/d (J=8, 2H, H-D(8), H-C(9)); 3,90/s (3H, CH₃O); 3,70/s (3H, CH₃O); 3,35-3,0/m (4H, H_{eq}-C(4), H_{ax}-C(5), H-C(6a), H_{eq}-C(7)); 2,78/dxd (J=14 & 4, H_{eq}-C(5)); 2,65-2,45/m (2H, H_{ax}-C(4), H_{ax}-C(7)); 2,57/s (3H, CH₃-N). - MS. (70 eV): 295(81, M); 294(100); 252(20); 221(17).

$C_{19}H_{21}NO_2$ Ber. C 77,26 H 7,17 N 4,74%
(295,38) Gef. C 77,08 H 7,26 N 4,87%

Rf=0,30: 179 mg (31%) 9,10-Dimethoxyaporphin (24b) als braunes Öl, welches nach Kugelrohrdestillation bei $200-250^{\circ}/10^{-3}$ Torr zu einem gelben Kristallisat vom Smp. $126-129^{\circ}$ erstarrte.

(Lit. [54]: $132-133^{\circ}$). - UV (C_2H_5OH): Sch. 291(11080); 279(13680); 219(30240). - IR. (KBr): 2965m; 2950m; 2790m; 1540s; 1470s; 1355m; 1260s; 1255s; 1160s; 1060s; 790s. - 1H -NMR. (200 MHz, $CDCl_3$): 7,50/d (J=8, 1H, H-C(1)); 7,27/s (1H, H-C(11)); 7,26/dxd (J=8 & 8, 1H, H-C(2)); 7,06/d (J=8, 1H, H-C(3)); 6,82/s (1H, H-C(8)); 3,96/s (3H, CH_3O); 3,94/s (3H, CH_3O); 3,35-3,0/m (4H, H_{eq} -C(4), H_{ax} -C(5), H-C(6a), H_{eq} -C(7)); 2,77/dxd (J=15 & 4, 1H, H_{eq} -C(5)); 2,75-2,45/m (2H, H_{ax} -C(4), H_{ax} -C(7)); 2,58/s (3H, CH_3-N). MS. (70 eV): 295(68, M); 294(100); 278(17); 263(28); 252(18).

$C_{19}H_{21}NO_2$ Ber. C 77,26 H 7,17 N 4,74%
(295,38) Gef. C 77,26 H 7,15 N 4,90%

Rf=0,16: 70 mg (12%) 9-Methoxyproaporphin (25b) als braunes Öl, nach GC 97% rein. - UV. (C_2H_5OH): Sch. 281(3220); Sch. 250(8720). IR. ($CHCl_3$): 2950w; 2790w; 1730w; 1665s (C=O); 1638m (C=C); 1610m. 1H -NMR. (360 MHz, $CDCl_3$): 7,19/dxd (J=8 & 8, 1H, H-C(2)); 7,06/d (J=8, 1H, H-C(3)); 6,81/dxd (J=10 & 2,5, 1H, H-C(12)); 6,77/d (J=8, 1H, H-C(1)); 6,46/d (J=10, 1H, H-C(11)); 5,99/d (J=2,5, 1H, H-C(8)); 3,64/s (3H, CH_3O); um 3,7-3,6 verdeckt, 1H, H-C(6a)); 3,2-2,85/m (3H, H-C(4), 2H-C(5)); 2,65-2,55 teilweise verdeckt (1H, H-C(4)); 2,49/dxd (J=12 & 6, 1H, H-C(7)); 2,44/s 3H, (CH_3-N); 2,31/dxd (J=12 & 11, 1H, H-C(7)). Diese Signale wurden einem Spektrum eines 2:1-Gemisches von 25b und 26b entnommen. MS. (70 eV): 281(45, M); 266(100); 238(20).

Rf=0,13: 9 mg (1,5%) 9-Methoxyproaporphin (26b) als braunes Öl, nach GC 92% rein. - UV. (C_2H_5OH): Sch. 238(3350); Sch. 219(7350). IR. ($CDCl_3$): 3012m; 2955m; 2800w; 1670s(C=O); 1642s (C=C); 1615m. 1H -NMR. (360 MHz, $CDCl_3$): 7,17/dxd (J=8 & 8, 1H, H-C(2)); 7,06/d (J=8, 1H, H-C(3)); 7,03/dxd (J=10 & 2, 1H, H-C(12)); 6,82/d (J=8, 1H, H-C(1)); 6,24/d (J=10, 1H, H-C(11)); 5,72/d (J=2, 1H,

H-C(8)); 3,70/s (3H, CH₃O); 3,55/dxd (J=11 & 6, 1H, H-C(6a)); 3,2-2,85/m (3H, H-C(4), 2H-C(5)); 2,6-2,55/teilweise verdeckt (2H, H-C(4), H-C(7)); 2,46/s (3H, CH₃-N); 2,28/dxd (J=12 & 11, 1H, H-C(7)). Diese Signale stammen von einem Spektrum eines 3:1-Gemisches von 26b und 25b. - MS. (70 eV): 281(98); 266(100); 238(22).

Cyclisierung von 8-Amino-1-(2'-brom-4',5'-dimethoxybenzyl)-

2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (22c): Bei 0-5° wurde nach [14] zu einer gerührten Lösung von 782 mg (2 mmol) 22c in 20 ml 5proz. H₂SO₄ eine Lösung von 160 mg (2,2 mmol) NaNO₂ in 2,2 ml Wasser getropft. Bei gleicher Temperatur wurde nach 30 Min. eine Lösung von 7,2 g (22,1 mmol) NaOAc in 15 ml Wasser zugetropft und das Gemisch während 3 Std. bei RT. gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit NH₄OH-Lösung auf pH 8-10 gebracht, dreimal mit 50 ml CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zweimal mit 100 ml Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Auftrennen der Rohprodukte erfolgte durch mehrmalige Säulenchromatographie (Kieselgel, unter leichtem N₂-Druck, Hexan/Acton 9:1, 4:1, 2:1) und präp. DC (Kieselgel, Essigester/CH₃OH 9:1), wonach 3 Hauptfraktionen mit Rf=0,85, 0,56 und 0,25 erhalten wurden.

Rf=0,85: 196 mg (26%) 8-Brom-10,11-dimethoxyaporphin (23c), welches nach Umkristallisation aus C₂H₅OH hellgelbe Kristalle vom Smp. 91,2-91,5° ergab (Lit. [85]: 83-84°). - UV. (C₂H₅OH): Sch. 308(2270); 273(17220). - ¹H-NMR. (200 MHz, CDCl₃): 8,18/d br. (J=8, 1H, H-C(1)); 7,27/dxd (J=8 & 8, 1H, H-C(2)); 7,14/d (J=8, 1H, H-C(3)); 7,10/s (1H, H-C(9)); 3,91/s (3H, CH₃O); 3,68/s (3H, CH₃O); 3,61/dxd (J=15 & 4, 1H, H_{eq}-C(7)); 3,3-3,0/m (3H, H_{eq}-C(4), H_{ax}-C(5), H-C(6a)); 2,78/dxd (J=14 & 4, 1H, H_{eq}-C(5)); 2,60/s (3H, CH₃-N); 2,57/dxdxd (J=12 & 12 & 4, 1H, H_{ax}-C(4)); 2,31/dxd (J=15 & 14, 1H, H_{ax}-C(7)). - MS. (70 eV): 375(373(63); 374(100, M); 372(88).

C ₁₉ H ₂₀ BrNO ₂	Ber.	C 60,97	H 5,39	N 3,74%
(374,29)	Gef.	C 60,74	H 5,32	N 3,61%

Rf=0,56: 100 mg (14%) 12-Brom-9-methoxyprotoporphin 25c, als gelbliches Harz, welches nach Anreiben mit Diisopropyläther Kristalle vom Smp. 154,9-155,7° lieferte. - UV. (C₂H₅OH): Sch. 301(2420); 255(15320); 232(14640). - IR. (CHCl₃): 2960m; 2800m; 1665s (C=O); 1600s (C=C); 1175s. - ¹H-NMR. (200 MHz, CDCl₃): 7,22/dxd (J=8 & 8, 1H, H-C(2)); 7,10/d (J=8, 1H, H-C(1)); 6,75/d (J=8, 1H, H-C(3)); 6,91/s (1H, H-C(11)); 6,10/s (1H, H-C(8)); 3,7-3,5/verdeckt (1H, H-C(6a)); 3,62/s (3H, CH₃O); 3,3-2,3/m (6H, 2H-C(4), 2H-C(5), 2H-C(7)); 2,41/s (3H, CH₃-N). - MS. (70 eV): 361,359(90, M); 346,344(100).

C ₁₈ H ₁₈ BrNO ₂	Ber.	C 60,01	H 5,04	N 3,89%
(360,26)	Gef.	C 59,47	H 5,15	N 3,68%

Rf=0,25: 120 mg (16%) 12-Brom-9-methoxyprotoporphin 26c: nach Anreiben mit Diisopropyläther als rotbraunes Kristallisat vom Smp. 149-150°. - UV. (C₂H₅OH): Sch. 299(2220); 253(14740). - ¹H-NMR. (200 MHz, CDCl₃): 7,22/dxd (J=8 & 8, 1H, H-C(2)); 7,12/d (J=8, 1H, H-C(1)); 6,90/d (J=8, 1H, H-C(3)); 6,75/s (1H, H-C(11)); 5,80/s (1H, H-C(8)); 3,93/dxd (J=9 & 7, 1H, H-C(6a)); 3,61/s (3H, CH₃O); 3,3-2,9/m (3H, H-C(4), 2H-C(5)); 2,78/dxd (J=13 & 7, 1H, H-C(7)); 2,7-2,5/m (1H, H-C(4)); 2,41/s (3H, CH₃-N); 2,35/dxd (J=13 & 9, 1H, H-C(7)). - MS. (70 eV): 361,359(91, M); 346,344(100).

C ₁₈ H ₁₈ BrNO ₂	Ber.	C 60,01	H 5,04	N 3,89%
(360,26)	Gef.	C 58,95	H 5,04	N 3,54%

Cyclisierung von 8-Amino-1-(2',3',4'-trimethoxybenzyl)-2-methyl-

1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (22d): Bei 0-5° wurde nach [14] zu einer gerührten Lösung von 685 mg (2 mmol) 22d in 20 ml 5proz. H₂SO₄ eine Lösung von 160 mg (2,2 mmol) NaNO₂ in 2,2 ml Wasser getropft. Bei gleicher Temperatur wurde nach 30 Min. eine Lösung von 7,2 g (22,1 mmol) NaOAc in 15 ml Wasser zugetropft und 3 Std. bei RT. gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit NH₄OH-Lösung auf pH 8-10 gebracht, dreimal mit 50 ml CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zweimal mit 100 ml Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Auftrennen des Rückstandes durch mehrmalige Säulen-

chromatographie (Kieselgel, unter leichtem N_2 -Druck, Hexan/Aceton 9:1, 4:1, 2:1) gefolgt von präp. DC (Kieselgel, Essigester/ CH_3OH 9:1) ergab drei Hauptfraktionen mit $R_f=0,87$, $0,65$ und $0,46$.

$R_f=0,87$: 179 mg (27%) 8,9,10-Trimethoxyaporphin (23d), nach Umkristallisation aus Petroläther/Essigester gelb-beiges Kristallisat vom Smp. $88,2-89,2^\circ$. - UV. (C_2H_5OH): Sch. 309(6430), 279(15900), 224(22390). - IR. (KBr): 2920m; 2825m; 1600m; 1570m; 1470-1430m br.; 1355m; 1260m; 1100s; 1045m. - 1H -NMR. (200 MHz, $CDCl_3$): 7,50/d (J=8, 1H, H-C(1)); 7,26/dxd (J=8 & 8, 1H, H-C(2)); 7,10/s (1H, H-C(11)); 7,09/d (J=8, 1H, H-C(3)); 3,95/s und 3,93/s (6H, 2 x CH_3O); 3,88/s (3H, CH_3O); 3,66/dxd (J=15 & 4, 1H, H_{eq} -C(7)); 3,3-3,0/m (3H, H_{eq} -C(4), H_{ax} -C(5), H-C(6a)); 2,78/dxd (J=14 & 4, H_{eq} -C(5)); 2,60/s (3H, CH_3-N); 2,55/dxdxd (J=12 & 12 & 4, H_{ax} -C(4)); 2,28/dxd (J=15 & 14, 1H, H_{ax} -C(7)). - MS. (70 eV): 325(75, M); 324(100); 310(25); 294(19); 282(38); 267(9); 251(57).

$C_{20}N_2O_3$	Ber.	C 73,82	H 7,12	N 4,30%
(325,41)	Gef.	C 73,05	H 7,18	N 4,16%

$R_f=0,65$: 67 mg (10%) 8,9-Dimethoxyproaporphin (25d) nach KRD bei $200-250^\circ/10^{-3}$ Torr als gelbes Öl. - UV (C_2H_5OH): Sch. 290(3340); Sch. 267(3920); 206(20230). - IR ($CHCl_3$): 2950m; 2800w; 1665s (C=O); 1595m (C=C); 1330m; 1155m; 1055m. - 1H -NMR. (200 MHz, $CDCl_3$): 7,16/dxd (J=8 & 8, 1H, H-C(2)); 7,04/d (J=8, 1H, H-C(1)); 6,77/d (J=8, 1H, H-C(3)); 6,73/d (J=10, 1H, H-C(12)); 6,13/d (J=10, H-C(11)); 3,94/s (3H, CH_3O); 3,80/s (3H, CH_3O); 3,51/dxd (J=10 & 7, 1H, H-C(6a)); 3,25-2,8/m (3H, H-C(4), 2H-C(5)); 2,66/dxd (J=11 & 10, 1H, H-C(7)); 2,65-2,45/m (1H, H-C(4)); 2,40/s, (3H, CH_3-N); 2,39/dxd (J=11 & 7, 1H, H-C(7)). - MS. (70 eV): 311(73, M); 310(45); 296(100).

$C_{19}H_{21}NO_3$	Ber.	C 73,29	H 6,80	N 4,50%
(311,38)	Gef.	C 71,11	H 6,87	N 4,21%

$R_f=0,46$: 58 mg (9%) 8,9-Dimethoxyproaporphin (26d), nach Umkristallisation aus Diisopropyläther als hellbraunes Kristallisat vom Smp. $132,6-133,3^\circ$. - UV. (C_2H_5OH): 298(3950). - IR ($CHCl_3$): 2950m; 2800m; 1660s (C=O); 1595m (C=C); 1328m; 1055m. - 1H -NMR.

(200 MHz, CDCl_3): 7,16/dxd (J=8 & 8, 1H, H-C(2)); 7,06/d (J=8, 1H, H-C(1)); 6,76/d (J=8, 1H, H-C(3)); 6,40/d (J=10, 1H, H-C(12)); 6,23/d (J=10, 1H, H-C(11)); 3,84/s (3H, CH_3O); 3,75/s (3H, CH_3O); 3,69/dxd (J=10 & 7, 1H, H-C(6a)); 3,2-2,7/m (3H, 2H-C(4), H-C(5)); 2,7-2,5/m (2H, H-C(4), H-C(7)); 2,40/s (3H, $\text{CH}_3\text{-N}$); 2,15/dxd (J=13 & 10, 1H, H-C(7)). - MS. (70 eV): 311(92, M); 296(100); 280(3).

b) Quantitativ - gaschromatographische Untersuchung der Cyclisierungs-
methoden A-D

Quantitative Analyse

Zur quantitativ-gaschromatographischen Analyse wurde der Rückstand der in den folgenden Abschnitten beschriebenen Reaktionen nach vier Methoden (A,B,C und D) jeweils in genau 40 ml Toluol gelöst, dann eine genau abgewogene Menge zwischen 75 und 85 mg n-Decosan (bei den Experimenten mit 22a und 22b) bzw. n-Hexacosan (bei 22c und 22d) als interner Standard zugegeben. Durch Split-Injektion (ca. 100:1) dieser Lösung wurden jeweils unter Verwendung der internen Standard%-Methode (ISTD%-Methode) mit Mehrpunktseichung die in Tabelle 10 (S.65) für die Cyclisierungsmethoden B,C und D aufgeführten Ausbeuten ermittelt. Bei mehrmaliger Injektion resultierten Abweichungen von $\pm 2\%$. Die Mittelwerte der Respons-Faktoren sind: f_{Decosan} : Apo 23a=0,63; Proapo 25b=2,59; Apo 23b=1,13; Proapo 26b=2,00; Apo 24b=1,00. $f_{\text{Hexacosan}}$: Proapo 25c=3,80; Proapo 26c=2,07; Apo 23c=1,41; Proapo 26d=1,89; Proapo 25d=1,54; Apo 23d=1,16. - Im folgenden sind auch noch die gaschromatographischen Retentionszeiten der verschiedenen Pschorr-Produkte aufgeführt: Apo 23a=4,64; Apo 23b=7,67; Apo 24b=10,29; Proapo 25b=7,54; Proapo 26b=7,84; Apo 23c=10,62; Proapo 25c=9,08; Proapo 26c=9,23; Apo 23d=10,10; Proapo 25d=7,27; Proapo 26d=6,72.

Cyclisierungsmethode A

(siehe erster Abschnitt der Tabelle 10, Seite 65)

Bei 0-5° wurde nach [14] zu einer gerührten Lösung von 0,5 mmol des Amins 22a, 22b, 22c oder 22d in 5 ml 5proz. H₂SO₄ eine Lösung von 40 mg (0,55 mmol) NaNO₂ in 0,55 ml Wasser zugetropft und 30 Min. bei 0-5° gerührt. Danach wurde der in der ersten Kolonne des ersten Abschnitts von Tabelle 10 aufgeführte Katalysator zugegeben, und zwar bei den Experimenten mit Cu⁰ 217 mg (3,46 mmol) Kupfer-Pulver [85], mit Pd(II) 100 mg (0,45 mmol) Pd(II)acetat, mit Zr⁰ ca. 300 mg (ca. 3,3 mmol) einer Suspension von Zirkon in CH₃OH. Bei der gleichen Temperatur wurde anschliessend eine Lösung von 1,8 g (11 mmol) NaOAc in 3,75 ml oder, wo in Tabelle 10 vermerkt, in 100 ml Wasser zugetropft. Die Reaktionslösung wurde mit NH₄OH-Lösung auf pH 8-10 gebracht, dreimal mit 30 ml CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 100 ml Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde zur Vorreinigung über ca. 3 g Kieselgel mit 50 ml Essigester/CH₃OH(7:1) eluiert und das Eluat eingeeengt. Danach wurden, wie unter Quantitative Analyse beschrieben, die Ausbeuten bestimmt. Die Resultate sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Cyclisierungsmethode B

(siehe zweiter Abschnitt der Tabelle 10, Seite 65)

Bei 0-5° wurde nach [80] zu einer gerührten Lösung von 0,5 ml mmol Amin 22a, 22b, 22c oder 22d in 2,5 ml 10proz. H₂SO₄ eine Lösung von 0,625 ml 2n NaNO₂ getropft. Nach 15 Min. Rühren bei 0-5° wurde Sulfaminsäure bis zum negativen Iod-Stärke-Test zugegeben. Bei gleicher Temperatur wurde die diazotisierte Lösung unter Rühren zu 10 ml 10proz. H₂SO₄ oder, bei den Experimenten mit Katalysator, zu einer Suspension von 0,51 g (3,07 mmol) Cu₂O (Cu(I)) bzw. 100 mg (0,45 mmol) Pd(II)-acetat (Pd(II)) in 10 ml 10proz. H₂SO₄ getropft. Ohne Katalysator wurde das Reaktionsgemisch 3 Std. bei RT., bei Verwendung eines Katalysators 20 Min. bei 0-5° gerührt und 1 Std. am Rückfluss erhitzt, dann filtriert, mit

NH₄OH-Lösung* auf pH 8-10 gebracht, dreimal mit 30 ml CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 100 ml Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Der Rückstand wurde zur Vorreinigung über 3 g Kieselgel mit 50 ml Essigester/CH₃OH (7:1) filtriert, das Eluat eingeengt und am so erhaltenen Rohprodukt, wie unter Quantitative Analyse beschrieben, die Ausbeuten gaschromatographisch bestimmt. Die Resultate sind im zweiten Abschnitt von Tabelle 10 zusammengefasst.

Cyclisierungsmethode C

(siehe dritter Abschnitt der Tabelle 10, Seite 65)

Bei 0-5° wurde nach [49] zu einem Gemisch von 0,5 mmol Amin 22a, 22b, 22c oder 22d in 0,145 ml konz. H₂SO₄ und 1,925 ml Eisessig eine Lösung von 48 mg (0,7 mmol) NaNO₂ in 0,35 ml Wasser getropft. Nach 45 Min. Rühren bei gleicher Temperatur wurde Sulfaminsäure bis zum negativen Iod-Stärke-Test zugegeben. Danach wurde der Katalysator (bei Verwendung von: Cu⁰ 217 mg (3,46 mmol) Kupfer-Pulver [85], Pd⁰ 50 mg 10proz. Pd/Aktivkohle, Pd(II) 100 mg (0,45 mmol) Pd(II)acetat, Zr⁰ ca. 300 mg (ca. 3,3 mmol) einer Suspension von Zirkon in CH₃OH und 3,5 ml oder, wo in Tabelle 10 vermerkt, 100 ml Aceton zugegeben. Die Reaktionslösung wurde filtriert, mit NH₄OH auf pH 8-10 gebracht, dreimal mit 30 ml CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 100 ml Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde zur Vorreinigung über 3 g Kieselgel mit 50 ml Essigester/CH₃OH (7:1) filtriert, das Eluat eingeengt und am so erhaltenen Rohprodukt, wie oben unter Quantitative Analyse beschrieben, die Ausbeuten gaschromatographisch bestimmt. Die Resultate sind im dritten Abschnitt von Tabelle 10 zusammengefasst.

Cyclisierungsmethode D

(siehe vierter Abschnitt der Tabelle 10, Seite 65)

Nach einer Modifikation von [49] wurden zu einem Gemisch von 0,5 mmol des Amins 22c oder 22d in 0,145 ml konz. H₂SO₄ und

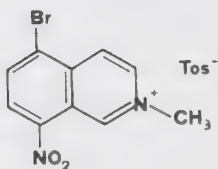
1,925 ml Eisessig eine Lösung von 48 mg (0,7 mmol) NaNO_2 in 20 ml Wasser getropft, 45 Min. bei gleicher Temperatur gerührt, Sulfaminsäure bis zum negativen Iod-Stärke-Test zugegeben und die Lösung zu einer am Rückfluss siedenden Suspension von 217 mg (3,46 mmol) Kupfer-Pulver (Cu^0) [85] oder 300 mg einer Suspension von Zirkon in CH_3OH (Zr^0) in 100 ml Aceton getropft. Nach 45 Min. am Rückfluss wurde filtriert, das Filtrat mit NH_4OH auf pH 8-10 gebracht, dreimal mit 30 ml CH_2Cl_2 extrahiert, mit 100 ml Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Zur Vorreinigung wurde der Rückstand über 3 g Kieselgel mit 50 ml Essigester/ CH_3OH (7:1) filtriert, das Eluat eingeeengt und am so erhaltenen Rohprodukt, wie oben unter Quantitative Analyse beschrieben, die Ausbeuten gaschromatographisch bestimmt. Die Resultate sind im vierten Abschnitt von Tabelle 10 zusammengefasst.

E. ZUSAMMENFASSUNG DER HAUPTERGEBNISSE UND AUSBLICK

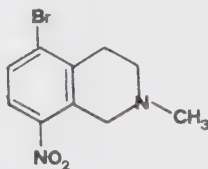
(für die Abkürzungen siehe Seiten 39-41)

1. Im Zusammenhang mit andern Arbeiten und dem Ziel, aus einem gemeinsamen Vorläufer polycyclische Isochinolin-Alkaloide herzustellen, wurde in dieser Arbeit eine Synthesemethode für Aporphine unter Verwendung der "umgekehrten" Pschorr-Cyclisierung ausgearbeitet. Es wurde untersucht, inwiefern sich diese Methode zur Bildung von Aporphinen F unter Variation der Substituenten im Ring D eignet.
2. Die Reduktion des bekannten 5-Br-8-NO₂-Isochinoliniumsalzes A zum 5-Br-8-NO₂-THI B musste optimiert werden, um die Bildung von Nebenprodukten zu vermeiden. Quaternisierung von B mit vier verschieden substituierten Benzylbromiden führte zu den vier 5-Br-8-NO₂-2-BTHI-Salzen Ca-d.
3. Die Herstellung der 5-Br-8-NO₂-1-BTHI-Derivate Da-d aus den Salzen Ca-d gelang durch die Stevens-Umlagerung mit NaH in THF. Die Reissert-Alkylierung, die zum gleichen System D führen sollte, war erfolglos.
4. Bei der Reduktion von Da-d mit Pd/Kohle wurde neben der Reduktion der Nitrogruppe das als Blockierungsgruppe (für die Synthese von A) eingeführte Bromatom an C(5) abhydrogenolysiert, wobei sich die 8-NH₂-1-BTHI-Derivate Ea-d bildeten. Im Falle von Dc wurde auch das Bromatom an C(2') teilweise abreduziert, so dass ein Gemisch von Ec und Eb entstand.
5. Die aus der "umgekehrten" Pschorr-Cyclisierung mit den 8-NH₂-1-BTHI-Derivaten Ea-d entstandenen Apo-Produkte Fa-d und Fb' sowie Proapo-Produkte Gb-d und Hb-d wurden isoliert und charakterisiert.
6. Eine speziell ausgearbeitete, gaschromatographisch-analytische Methode erlaubte, die Ausbeuten der Pschorr-Cyclisierungsprodukte F und G/H direkt an den Rohprodukten zu bestimmen. In einer systematischen Untersuchung wurden die 8-NH₂-1-BTHI-Derivate Ea-d verschiedenen Pschorr-Cyclisierungs-Bedingungen mit diversen Katalysatoren (neu Pd⁰, Pd(II) und Zr⁰) unterworfen.

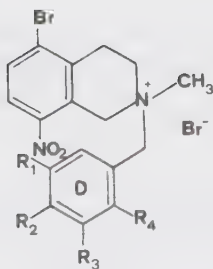
7. Die vorliegende Arbeit lässt folgende Schlussfolgerung zu, die als Ausblicke zu weiteren Arbeiten gelten können: a) Das Isochinoliniumsalz A ist ein wertvolles Ausgangsmaterial für die Synthese von Aporphinen, und zwar via das daraus gut zugängliche Tetrahydroisochinolin B. b) Variation der Substituenten im zukünftigen Ring D ist durch Reaktion von B mit verschiedenen Benzylbromiden zu C möglich. c) Die Stevens-Umlagerung eignet sich in diesem Fall besonders gut als Schlüsselschritt via D für die Herstellung von "umgekehrten" Pschorr-Vorläufern E. d) Die Pschorr-Cyclisierung liefert aber ein Gemisch von Aporphinen F und den diastereoisomeren Proaporphinen G/H; eine gute Methode für die Umwandlung von G/H in F wäre also wünschenswert. e) Als Katalysatoren für die Pschorr-Cyclisierung eignen sich Pd^0 , Pd(II) und insbesondere Zr^0 sowie das bewährte Cu^0 .



A

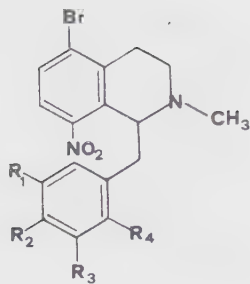


B

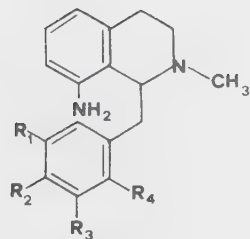


C

- a) $\text{R}_1 - \text{R}_4 = \text{H}$
 b) $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{OCH}_3$ $\text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$
 c) $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{OCH}_3$ $\text{R}_3 = \text{H}$ $\text{R}_4 = \text{Br}$
 d) $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{OCH}_3$ $\text{R}_1 = \text{H}$

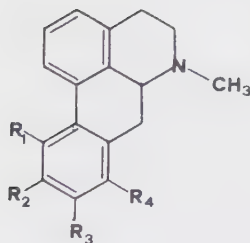


D

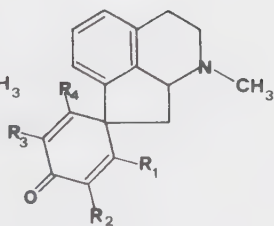
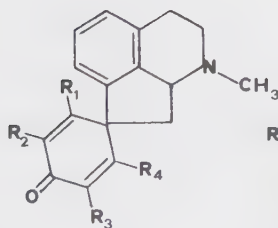


E

- a) $R_1-R_4=H$
 b) $R_1=R_2=OCH_3$ $R_3=R_4=H$
 c) $R_1=R_2=OCH_3$ $R_3=H$ $R_4=Br$
 d) $R_2=R_3=R_4=OCH_3$ $R_1=H$



F



G/H

- a) $R_1-R_4=H$
 b) $R_1=R_2=OCH_3$ $R_3=R_4=H$
 b') $R_2=R_3=OCH_3$ $R_1=R_4=H$
 c) $R_1=R_2=OCH_3$ $R_3=H$ $R_4=Br$
 d) $R_2-R_4=OCH_3$ $R_1=H$
- $R_2=OCH_3$ $R_1=R_3=R_4=H$
 $R_2=OCH_3$ $R_1=R_3=H$ $R_4=Br$
 $R_1=R_2=OCH_3$ $R_3=R_4=H$

F. LITERATUR

- 1 G.C. Cotzias, P.S. Papavasiliou, E.S. Tolosa, J.S. Mendez, M. Bell-Midura, N. Engl. J. Med. 294, 567 (1976)
- 2 G. Ehrhart, H. Ruschig: Arzneimittelchemie, S, 106, Verlag Chemie
- 3 W.F. Ganong, Lehrbuch der Medizinischen Physiologie, 4. überarbeitete Auflage, Springer Verlag 1979
- 4 H. Löffler, P. Weiss, Physiologische Chemie, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1975
- 5 S. Silbernagel, A. Despopoulos, Taschenatlas der Physiologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1979
- 6 W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 2. überarbeitete und erweiterte Auflage, Bibliographisches Institut Mannheim, Wien, Zürich 1977
- 7 J.G. Cannon, Adv. in Neurology 9, 177 (1975)
- 8 M. Shamma, The Isoquinoline Alkaloids, Academic Press New York und London, Verlag Chemie 1972
- 9 A. Matthiesen, C.R.A. Wright, Anal. Chem. Suppl. 7, 170 (1870); E.L. Mayer, Chem. Ber. 4, 121 (1871); L. Small, B.F. Farris, J.E. Mallonee, J. Org. Chem. 5, 334 (1940)
- 10 W.M. Whaley, T. Govindachari, Org. Reactions 6, 74 (1955)
- 11 A. Caldwell, L. Walls, J. Chem. Soc. 1948, 188; S. Ishiwata, K. Itakura, Chem. Pharm. Bull. 16, 778 (1968); ibid. 17, 2261, 2265 (1969)
- 12 A. McCoobrey, D. Mathieson, J. Chem. Soc. 1949, 696
- 13 R. Tschesche, P. Welzel, R. Moll, G. Legler, Tetrahedron 20, 1435 (1964)
- 14 a) S. Ishiwata, K. Itakura, K. Misawa, Chem. Pharm. Bull. 18, 1219 (1970); b) S. Ishiwata, K. Itakura, ibid. 18, 1224 (1970)
- 15 F.F. Blicke, Org. Reactions 1, 303 (1942)
- 16 L. Helfer, Helv. Chim. Acta 7, 945 (1924)
- 17 C.E. Redemann, B.B. Wisegarver, R.N. Icke, J. Org. Chem. 13, 886 (1948)

- 18 A. Pictet, Th. Spengler, Ber. 44, 2030 (1911)
- 19 a) J.L. Neumeyer, M. McCarthy, K.K. Weinhardt, Ph. Levins, J. Chem. Soc. 33, 2890 (1968); b) J.L. Neumeyer, J.F. Reinhardt, W.P. Däfeldecker, J. Guarino, D.S. Kosersky, J. med. Chem. 19, 25 (1976); c) J.L. Neumeyer, F.E. Granchelli, K. Fuxe, U. Ingerstedt, H. Corodi, J. med. Chem. 17, 1090 (1974); d) J.L. Neumeyer, B.R. Neustadt, K.H. Oh, K.K. Weinhardt, Ch.B. Boyce, J. med. Chem. 16, 1223 (1973); e) J.L. Neumeyer, M. McCarthy, S. Battista, J. med. Chem. 16, 1228 (1973)
- 20 F.D. Popp, W. Blount, P. Melvin, Chem. Commun. 1966, 207
- 21 F.D. Popp, W.E. McEwen, J. Amer. Chem. Soc. 79, 3773 (1957); A.J. Birch, A.H. Jackson, P.V.R. Shannon, Tetrahedron Lett. 1972, 4789
- 22 B.C. Uff, W.R. Budhram, Heterocycles 6, 1789 (1977)
- 23 B.C. Uff, J.R. Kershaw, S.R. Chhabra, J. Chem. Soc. Perkin I, 1974, 1146
- 24 F.D. Popp, W. Blount, P. Melvin, J. Org. Chem. 26, 4930 (1961)
- 25 T. Kametani, K. Ohkubo, I. Noguchi, J. Chem. Soc. C 1966, 715; T. Kametani, K. Ohkubo, S. Takano, J. Pharm. Soc. 89, 1048 (1969)
- 26 D.R. Dalton, S.I. Miller, C.K. Dalton, J.K. Crelling, Tetrahedron Lett. 1971, 575
- 27 G. Grethe, H.L. Lee, M.R. Uskoković, Tetrahedron Lett. 1969, 1937; G. Grethe, H.L. Lee, R.M. Uskoković, A. Brossi, Helv. Chim. Acta 53 874 (1970)
- 28 a) J. Gadamer, M. Oberlin, A. Schoeler, Arch. Pharm. 263, 81 (1925); b) J.W. Weisbach, C. Burns, E. Macko, B. Douglas, J. med. Chem. 6, 91 (1963)
- 29 O. Fischer, H. Schmidt, Ber. 27, 2786 (1894); C. Graebe, F. Ullman, Ber. 27, 3483 (1894)
- 30 R. Pschorr, Ber. 29, 496 (1896)
- 31 a) P.H. Leake, Chem. Rev. 56, 27 (1956); b) D.F. DeTar, Organic Reactions 9, 409 (1957); c) G.H. Williams, Homolytic Aromatic Substitution, S.8 (1960), Pergamon Oxford; d) R.A. Abramovitch, Adv. Free Radical Chem. 2, 87 (1967)
- 32 a) D.F. DeTar, D.I. Relyea, J. Amer. Chem. Soc. 76, 1680 (1954); b) D.H. Hey, R.D. Mulley, J. Chem. Soc. 1952, 2276; c) T.E. Whiteley, J. Amer. Chem. Soc. 78, 2478 (1957)

- 33 T.H. Cohen, A.H. Dindwoodie, L.D. McKenver, J. Org. Chem. 27, 3385 (1962); T.H. Cohen, R.M. Moran jr., G. Sowinski, J. Org. Chem. 26, 1 (1961)
- 34 R.W. Taft, J. Amer. Chem. Soc. 83, 3350 (1961); R.A. Abramovitch, W.H. Hymers, J.B. und R. Wilson, Tetrahedron Lett. 1963, 1507
- 35 S. Nagakura, J. Tanaka, J. Chem. Phys. 22, 563 (1954); R.D. Brown, J. Chem. Soc. 1959, 2224, 2232
- 36 R.M. Eloffson, F.F. Gadallah, J. Org. Chem. 34, 854 (1969)
- 37 F.F. Gadallah, A.A. Cantu, R.M. Eloffson, J. Org. Chem. 38, 2386 (1973); A.H. Lewin, T. Cohen, J. Org. Chem. 32, 3844 (1967)
- 38 a) D.H. Hey, J.M. Osbond, J. Chem. Soc. 1949, 164, 3172;
b) R.A. Heacock, D.H. Hey, J. Chem. Soc. 1952, 1508, 4059;
c) ibid. 1953, 3
- 39 E.S. Gould, Mechanism and Structure in Organic Chemistry, S. 729 (1959), Henry HOH New York; E. Pfeil, Angew. Chem. 65, 155. (1953); D.C. Nonhebel, W.A. Waters, Proc. Roy. Soc. 242A, 16 (1957); J.K. Kochi, J. Amer. Chem. Soc. 79, 2942 (1957)
- 40 R. Möhlau, R. Berger, Ber. 26, 1994 (1893)
- 41 T. Sandmeyer, Ber. 17, 1633 (1884), 23, 1880 (1890)
- 42 W.A. Waters, The Chemistry of Free Radicals, Oxford University Press (1946)
- 43 A.F. Fichter, G. Bonhôte, Helv. Chem. Acta 3, 395 (1920); A. Loebl, G. Stein, J. Weiss, J. Amer. Chem. Soc. 88, 5053 (1966)
- 44 C. Rückhardt, E. Merz, Tetrahedron Lett. 1964, 2431
- 45 S.M. Kupchan, V. Kameswaran, J.W.A. Findlay, J. Org. Chem. 38, 405 (1973)
- 46 a) R.J. Vavrek, J.G. Cannon, R.V. Smith, J. Pharm. Sci. 59, 823 (1970); b) R. Tschesche, P. Welzel, R. Moll, G. Legler, Tetrahedron 20, 1435 (1965); c) J.A. Weisbach, B. Douglas, J. Org. Chem. 27, 3738 (1962)
- 47 H.P. Cava, D.R. Dalton, J. Org. Chem. 31, 1281 (1966)
- 38 A. Abraham, Diss. Abstr. J. Int. B 34, 585 (1973)
- 49 J.G. Cannon, P.R. Khonje, J.P. Long, J. med. Chem. 18, 110 (1975)

- 50 E. Spaeth, O. Hromatka, Chem. Ber. 62, 326 (1929)
- 51 D.H. Hey, A.L. Palluel, J. Chem. Soc. 956, 4123
- 52 S. Sugaswa, R. Tachikawa, Tetrahedron 4, 205 (1958)
- 53 J.L. Neumeyer, B.R. Neustadt, K.K. Weinhardt, J. Pharm. Sci. 59, 1850 (1970)
- 54 S. Ishiwata, K. Itakura, Chem. Pharm. Bull. 18, 416 (1978)
- 55 S. Ishiwata, K. Itakura, Chem. Pharm. Bull. 17, 1298 (1969)
- 56 T. Kametani, K. Fukumoto, J. Chem. Soc. C 1970, 2209
- 57 C. Casagrande, L. Canonica, J. Chem. Soc. Perkin I 1975, 1647
- 58 M.P. Cava, S.C. Havlicek, A. Lindert, R.J. Spangler, Tetrahedron Lett. 1966, 2937; N.C. Yang, G.R. Lenz, A. Shani, ibid. 1966, 2941
- 59 S.M. Kupchan, R.M. Kanojia, Tetrahedron Lett. 1966, 5353; S.M. Kupchen, H.C. Wormser, J. Org. Chem. 30, 3792 (1962)
- 60 M. Shamma, J.L. Moniot, The Isoquinoline Alkaloids, Research 1972-1977, Plenum Press, New York and London
- 61 S.M. Kupchan, J.L. Moniot, R.M. Kanojia, J.B. O'Brien, J. Org. Chem. 36, 2413 (1971)
- 62 M.P. Cava, M.J. Michell, S.C. Havlicek, A. Lindert, S.J. Spangler, J. Org. Chem. 35, 175 (1970)
- 63 J.L. Neumeyer, K.H. Oh, K.K. Weinhardt, B.R. Neustadt, J. Org. Chem. 34, 3786 (1969)
- 64 T. Kametani, H. Sugi, S. Shibuya, K. Fukumoto, Tetrahedron 27, 5375 (1971)
- 65 T. Kametani, K. Fukumoto, Heterocycles 8, 465 (1977)
- 66 D.H. Barton, T. Cohen, Festschrift A. Stoll 1957, Birkhäuser Basel, S. 117
- 67 B. Franck, G. Blaschke, G. Schlingloff, Tetrahedron Lett. 1962, 439; B. Franck, G. Blaschke, Justus Liebigs Ann. Chem. 695, 144 (1966)
- 68 T. Kametani, H. Yagi, Chem. Comm. 1967, 366; J. Chem. Soc. C 1967, 2182
- 69 T. Kametani, K. Fukumoto, A. Kozuka, H. Yagi, J. Chem. Soc. C 1969, 2034; T. Kametani, K. Fukumoto, K. Kigasawa, K. Wakisaka, Chem. Pharm. Bull. 19, 714 (1971)

- 70 I. Kametani, A. Kozuka, K. Fukumoto, J. Chem. Soc. C 1971, 1021
- 71 S.M. Kupchan, A.J. Liepa, J. Amer. Chem. Soc. 95, 4062 (1973); S.M. Kupchan, O.P. Dhingra, Ch.K. Kim, J. Org. Chem. 41, 4049 (1976)
- 72 S.M. Kupchan, A.J. Liepa, V. Kameswaran, R.F. Bryan, J. Amer. Chem. Soc. 95, 411 (1971)
- 73 S.M. Kupchan, V. Kamesvaran, J.T. Lynn, D.K. Williams, A.J. Liepa, J. Amer. Chem. Soc. 97, 5622 (1975)
- 74 R. Gottlieb, J.L. Neumeyer, J. Amer. Chem. Soc. 98, 7108 (1976)
- 75 W.E. McEwen, R.L. Cobb, Chem. Rev. 55, 511 (1955)
- 76 A. Haworth, S. Perkin, T. Rankin, J. Chem. Soc. 127, 1445 (1925)
- 77 M. Bandopadhyay, N.P. Pardeshi, T.R. Sheshadri, Indian. J. Chem. 143, 516 (1976)
- 78 R. Baronnet, O. Foussard-Blanpin, J. Bretandeu, F. Hubert, Eur. J. med. chem. - Chim. Ther. 9, 182 (1974)
- 79 A.S. Kende, L.S. Liebeskind, J. Amer. Chem. Soc. 98, 267 (1976)
- 80 F.E. Granchelli, J.L. Neumeyer, Tetrahedron 30, 3701 (1974)
- 81 R. Smith, A. Stocklinski, Tetrahedron Lett. 1973, 1819
- 82 A.R. Osborn, K. Schoffield, L.N. Short, J. Chem. Soc. 1956, 4191
- 83 I.W. Mathison, Ph.H. Morgan, J. Org. Chem. 39, 3210 (1974)
- 84 In unserm Labor von M. Rey hergestellt
- 85 L. Gattermann, Chem. Ber. 23, 1218 (1890)
- 86 M. Rey, unveröffentlichte Resultate; ich danke für die Ueberlassung dieser Substanzen.

CURRICULUM VITAE

Am 27. September 1948 wurde ich, Tiziana Vergnani, als italienische Staatsangehörige in Zürich geboren. Als Schweizer-Bürgerin absolvierte ich das Kantonale Unterseminar an der Töchterschule Zürich, an dem ich im Frühling 1968 das Abgangszeugnis erhielt. Im gleichen Jahr begann ich mit dem Chemie-Studium an der Universität Zürich. Ich hörte Vorlesungen und besuchte Uebungen bei folgenden Professoren: Hadorn und Chen (Zoologie), van der Waerden (Mathematik), Meyer, Staub und Waldner (Physik), Dreiding, Eugster, Fischer, Hediger, Hesse, Labhart, Oswald, von Philipsborn, Schmid, Viscontini, Wagnière und Werner (Chemie). Von 1975 - 1976 entstand unter der Leitung von Herrn Prof. A.S. Dreiding die Diplomarbeit. Vom Sommer 1976 bis Winter 1976 arbeitete ich auf dem Gebiet der Reaktionen an Wortmanin. Die vorliegende Arbeit begann ich im Anschluss danach und beendete sie im Winter 1980. Anfangs 1977 bis Ende Februar 1981 war ich als Assistentin am organisch-chemischen Institut der Universität Zürich tätig.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. A.S. Dreiding,
danke ich für sein Interesse und Wohlwollen, das er der
vorliegenden Arbeit entgegenbrachte.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. M. Rey für seine wert-
vollen Ratschläge und die aufmunternden Worte, die zum
Gelingen dieser Arbeit beitrugen.

